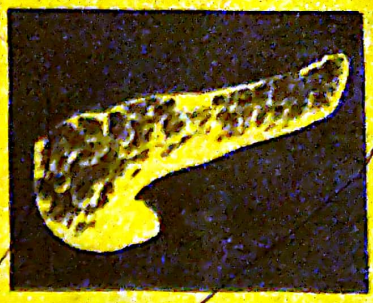
Mircea Grigorescu

Monica Lencu

BOLILE CRONICE ALE PANCREASULUI



Editura Dacia

Scanned with OKEN Scanner

MIRCEA GRIGORESCU • MONICA LENCU

BOLILE CRONICE ALE PANCREASULUI

EDITURA DACIA CLUJ
1990

Scanned with OKEN Scanner

COLABORATORI

Dr. CONSTANTIN CHIRA, medic primar interne, doctor în medicină, Spitalul Victor Babeș, București.

Dr. ȘERBAN ALEXANDRU GEORGESCU, medic primar radiolog, doctor în medicină, șeful Unității de Tomografie Computerizată, Spitalul Clinic Fundeni, București.

Conf. dr. GRIGORESCU SIDO PAULA, Clinica Pediatrie I, U.M.F. Cluj-Napoca.

ISBN 973-35-0180-8

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Pancreasul a rămas mult timp organul „orfan" al clinicii medicale, din cauza dificultăților de investigație. Noile tehnologii au impus însă o revizuire spectaculară a acestui statut. Pe măsură ce în clinică au pătruns metode de suficientă securitate și eficiență, identificarea substratului lezional și evaluarea capacității funcționale exo- și endocrine au devenit operație curentă. Clinica Medicală III din Cluj-Napoca și-a asigurat condițiile tehnice pentru o explorare de acuratețe, ceea ce a creat premisa unui studiu prospectiv care s-a desfășurat timp de mai mulți ani. Monografia de față rezultă în mod natural din eforturile conjugate ale unei echipe largi de cercetători, coordonate de autorii care semnează, ei înșiși specialiști bine cunoscuți prin contribuțiile aduse în cursul anilor în această arie.

Actualitatea subiectului acestei cărți nu trebuie prea mult subliniată, deoarece se impune de la sine. Bolile cronice ale pancreasului au devenit mult mai frecvente față de trecut. Atît procesele inflamatorii, cît și cele tumorale se găsesc într-o continuă creștere pe un plan larg în lume, corelate cu factori epidemiologici în bună măsură identificați. Nu surprinde deci proliferarea cercetărilor de pancreatologie, așa cum rezultă din literatură și calendarul congreselor. Medicina practică tinde să țină pasul cu progresele rapide înregistrate, de unde și imperativul transferului rapid al cunoștințelor teoretice în domeniul aplicativ.

Prin structura sa, cartea de față se prezintă ca o expunere sistematizată pe criterii nosografice: procese inflamatorii, boli ereditare, tumori exocrine și endocrine ale pancreasului. Fiecare capitol beneficiază de o abordare monografică, bine secvențializată. Se acordă importanța cuvenită aspectelor fundamentale (nosologie, etiologie, patogeneză, fiziopatologie) și celor practice (clinică, diagnostic, evoluție, tratament, prognostic, profilaxie și recuperare). Informația este extrem de bogată, cu deosebire din ultimii ani. Nu lipsesc însă nici referințe bibliografice clasice, pertinente. Autorii, clinicieni de elită, cu îndelungate preocupări de gastroenterologie au reușit să antreneze un grup larg de specialiști investigatori: ecografie — conf. Gh. Badea și dr. R. Badea; medicină nucleară — dr. S. Cotul, fiz. St. Tămaș, biol. Piroska Szabo; biochimie — Chim. dr. Antonia Suciu dr. Eugenia Georoceanu; microscopie electronică — dr.

Scanned with OKEN Scanner

C. Crăciun. Au beneficiat de colaborarea chirurgicală susținută a dr. M. Cazacu. S-a creat în acest fel baza unor ample investigații bazate pe metode moderne, de mare exactitate și finețe. Din confruntarea rezultatelor a rezultat o concepției solidă, bine fundamentată, integrînd informațiile bibliografice cu propria experiență. Numeroase contribuții originale pot fi desprinse pe parcursul lucrării, cu deosebire privind bolile mai răspîndite, care au constituit centrul atenției pentru autori.

Bucurîndu-se de o frumoasă activitate editorială anterioară și de o amplă publicistică de specialitate, autorii au știut să găsească forma de redactare și sistematizare optimă a unui material extrem de bogat, uneori contradictoriu. Judecata sprijinită de propria experiență a asigurat discernerea tezelor valide de cele fragile, sub aspect științific. Un merit esențial apare de aceea calitatea defrișării unor zone prea mult controversate în literatura de specialitate, în lumina unei concepții integrative extrem de riguroase, reclamîndu-se totdeauna din documentarea exactă. Colaborarea cu distinși specialiști ca: Dr. C. Chira (colangiopancreatografie retrogradă endoscopică), dr. S. Georgescu (tomografie computerizată) și dr. Paula Grigorescu-Sido (bolile ereditare și congenitale ale pancreasului) conferă cărții un plus de modernitate și aprofundare în direcții înalt specializate ale pancreatologiei clinice de astăzi.

Editura „Dacia" a realizat acum performanța închiderii unui ciclu privind bolile pancreasului, dovedindu-și receptivitatea de totdeauna față de domeniile fierbinți ale medicinii românești.

Prof. Dr. Doc. D. DUMITRAȘCU

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Prefață 5

PANCREATITA CRONICĂ
(M. Grigorescu)

I. Cadrul nosologic 14
I.1. *Istoric* 14
I.2. *Taxonomia pancreatitelor* 14
II. Etiologie 18
III. Patogeneză 21
III.1. *Pancreatita cronică calcifiantă* 21
III.1.1. Modificările biochimismului sucului pancreatic 21
III.1.2. Formarea precipitatelor proteice 24
III.1.3. Formarea calculilor 25
III.1.4. Mecanisme imunologice 26
III.1.5. Rolul lipoperoxidării 27
III.2. *Pancreatita cronică obstructivă* 27
III.3. *Pancreatita cronică nutrițională* 27
IV. Epidemiologie (Monica Lencu) 29
V. Morfopatologie 33
V.1. *Aspectul macroscopic* 33
V.2. *Modificările histologice* 33
V.3. *Modificările infrastructurale* 34
VI. Tablou clinic 36
VI.1. *Durerea* 36
VI.2. *Sindromul malabsorbtiv* 37
VI.3. *Diabetul zaharat* 40
VI.4. *Modificări obiective* 43
VI.5. *Particularități ale simptomatologiei în funcție de etiologie* 43
VII. Diagnostic pozitiv 45
VII.1. *Diagnostic clinic* 45
VII.2. *Metode imagistice* 45
VII.2.1. Examenul radiologic 45
VII.2.2. Ultrasonografia 46
VII.2.3. Tomografia computerizată (Ș. Georgescu) 51
VII.2.4. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (C. Chira) 58
VII.2.5. Angiografia 61
VII.2.6. Scintigrafia secvențială pancreatică 62
VII.2.7. Rezonanța magnetică nucleară 64
VII.3. *Teste funcționale pancreatice* 65
VII.3.1. Funcția exocrină pancreatică 65
VII.3.1.1. Teste funcționale directe 68

Scanned with OKEN Scanner

VII.3.1.1.1. Explorarea capacităţii secretorii 68
VII.3.1.1.2. Explorarea capacităţii de sinteză 82
VII.3.1.2. Teste de explorare funcţională indirectă 83
VII.3.1.2.1. Teste care necesită intubaţia duodenală 83
VII.3.1.2.2. Teste care explorează capacitatea de digestie . . . 84
VII.3.1.2.3. Determinarea enzimelor serice şi din fecale 91
VII.3.1.2.4. Teste evocatoare. 97
VII.3.1.2.5. Testul Shilling dublu 98
VII.3.2. Funcţia endocrină pancreatică 98
VII.3.2.1. Diabetul zaharat 98
VII.3.2.2. Glucagonul 98
VII.3.2.3. Polipeptida pancreatică 98
VIII. Diagnostic diferenţial 101
IX. Evoluţie naturală. Prognostic 103
X. Complicaţii 105
X.1. *Complicaţii pancreatice* 105
X.2. *Fenomene de compresiune şi stenoză a organelor adiacente* 110
X.3. *Complicaţii vasculare* 111
X.4. *Serozitele enzimatice* 113
X.5. *Necroza grăsoasă metastatică* 114
X.6. *Cancerul pancreatic şi extrapancreatic* 114
X.7. *Scăderea competenţei imune* 115
X.8. *Ulcerul duodenal* 115
X.9. *Asocieri legate de factorul etiologic comun* 115
XI. Tratament 116
XI.1. *Excluderea factorilor cauzali* 116
XI.2. *Tratament patogenetic* 116
XI.2.1. Alimentaţia 116
XI.2.2. Tratamentul insuficienţei exocrine pancreatice 118
XI.2.2.1. Tratamentul substitutiv 118
XI.2.2.2. Stimularea secreţiei exocrine şi a regenerării pancreatice 123
XI.2.2.3. Disoluţia calculilor pancreatici 123
XI.2.2.4. Tratament chirurgical decompresiv 124
XI.2.3. Tratamentul insuficienţei endocrine pancreatice 124
XI.3. *Tratamentul simptomatic* 124
XI.4. *Tratamentul complicaţiilor* 125
XII. Profilaxie (Monica Lencu) 127

BOLI EREDITARE ŞI CONGENITALE ALE PANCREASULUI
(Paula Grigorescu-Sido)

I. Anomalii congenitale 130
II. Fibroza chistică 132
III. Insuficienţele pancreatice ereditare 142
III.1. *Sindromul Shwachman-Diamond* 142
III.2. *Sindromul Johanson-Blizzard* 143
III.3. *Anemia sideroblastică asociată cu insuficienţă exocrină pancreatică* 143
III.4. *Deficite enzimatice izolate* 143
III.4.1. Deficitul de lipază 143
III.4.2. Deficitul de colipază 143

Scanned with OKEN Scanner

III.4.3. Deficitul de lipază-colipază 143
III.4.4. Deficitul de amilază 143
III.4.5. Deficitul de tripsinogen 143
III.4.6. Deficitul de enterokinază 144
IV. **Pancreatita ereditară** 145

TUMORILE PANCREATICE
(Monica Lencu)

I. **Tumorile pancreasului exocrin** 148
I.1. *Tumori benigne* 148
I.2. *Tumori maligne* 150
I.2.1. Adenocarcinomul ductular 150
I.2.1.1. Epidemiologie 151
I.2.1.1.1. Factori geografici şi demografici 151
I.2.1.1.2. Factori de risc 154
I.2.1.2. Morfopatologie 162
I.2.1.2.1. Aspecte macroscopice şi histologice 162
I.2.1.2.2. Modificări infrastructurale (M. Grigorescu) 164
I.2.1.3. Tablou clinic 165
I.2.1.4. Diagnostic 166
I.2.1.4.1. Examinări radiologice 167
I.2.1.4.2. Ultrasonografia 169
I.2.1.4.3. Tomografia computerizată (Ş. Georgescu) 170
I.2.1.4.4. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (C. Chira) . 172
I.2.1.4.5. Scintigrafia 174
I.2.1.4.6. Explorări funcţionale (M. Grigorescu) 175
I.2.1.4.7. Markeri tumorali (Monica Lencu, M. Grigorescu) 176
I.2.1.5. Diagnostic diferenţial 180
I.2.1.6. Complicaţii 180
I.2.1.7. Tratament 180
I.2.1.8. Prognostic 183
I.2.2. Adenocarcinomul acinar 184
I.2.3. Chistadenocarcinomul 184
I.2.4. Pancreatoblastomul 184
II. **Tumorile pancreasului endocrin** 185
II.1. *Gastrinomul* (M. Grigorescu) 185
II.2. *Vipomul* (M. Grigorescu) 188
II.3. *Insulinomul* 192
II.4. *Glucagonomul* 197
II.5. *Somatostatinomul* 198
II.6. *Tumoarea secretantă de polipeptidă pancreatică* 200
II.7. *Alte tumori endocrine pancreatice* 201
II.8.. *Tumori endocrine multiple* 202
III. **Tumori ale ţesutului de susţinere** 203
IV. **Limfom malign** 203
Bibliografie selectivă 204
Summary 213

Scanned with OKEN Scanner

CONTENTS

Foreword 5

CHRONIC PANCREATITIS
(M. Grigorescu)

I. Nosologic framework 14
II. Etiology 18
III. Pathogenesis 21
IV. Epidemiology 29
V. Pathomorphology 33
VI. Clinical picture 36
VII. Positive diagnosis 45
VII.1. *Clinical diagnosis* 45
VII.2. *Imaging procedures* 45
VII.2.1. Conventional roentgenograms 45
VII.2.2. Ultrasonography 46
VII.2.3. Computed tomography (Ş. Georgescu) 51
VII.2.4. Endoscopic retrograde colangiopancreatography (C. Chira) 58
VII.2.5. Angiography 61
VII.2.6. Scintigraphy 62
VII.2.7. Magnetic resonance imaging 64
VII.3. *Pancreatic function tests* 65
VII.3.1. Exocrine pancreatic function 65
VII.3.1.1. Direct pancreatic function tests. 68
VII.3.1.1.1. Tests of secretory capacity 68
VII.3.1.1.2. Tests of synthetic capacity 82
VII.3.1.2. Indirect pancreatic function tests 83
VII.3.1.2.1. Tests requiring duodenal intubation 83
VII.3.1.2.2. Tests of digestive capacity 84
VII.3.1.2.3. Determination of serum and fecal enzymes 91
VII.3.1.2.4. Evocative serum enzyme tests 97
VII.3.1.2.5. Dual label Shilling tests 98
VII.3.2. Endocrine pancreatic function 98
VII.3.2.1. Diabetes mellitus 98
VII.3.2.2. Glucagon 98
VII.3.2.3. Pancreatic polypeptide 98
VIII. Differential diagnosis 101
IX. Natural course. Prognosis 103
X. Complications 105
XI. Treatment 116
XI.1. *Exclusion of causal factors* 116
XI.2. *Pathogenetic treatment* 116

Scanned with OKEN Scanner

XI.2.1. Dietary management 116
XI.2.2. The treatment of exocrine pancreatic insufficiency 118
XI.2.2.1. Pancreatic enzyme replacement 118
XI.2.2.2. Stimulation of pancreatic secretion and regeneration 123
XI.2.2.3. Dissolution of pancreatic stones 123
XI.2.2.4. Pancreatic ductal drainage 124
XI.2.3. Treatment of pancreatic endocrine insufficiency 124
XI.3. *Symptomatic therapy* 124
XI.4. *The treatment of complications* 125
XII. **Prophylaxis** (Monica Lencu) 127

HEREDITARY AND CONGENITAL DISEASES OF THE PANCREAS
(Paula Grigorescu-Sido)

I. **Congenital abnormalities** 130
II. **Cystic fibrosis** 132
III. **Hereditary pancreatic insufficiency** 142
III.1. *Shwachman-Diamond syndrome* 142
III.2. *Johanson-Blizzard syndrome* 143
III.3. *Sideroblastic anemia and exocrine pancreatic insufficiency* 143
III.4. *Isolated enzyme deficiency* 143
III.4.1. Lipase deficiency 143
III.4.2. Colipase deficiency 143
III.4.3. Lipase-colipase deficiency 143
III.4.4. Amylase deficiency 143
III.4.5. Trypsinogen deficiency 143
III.4.6. Enterokinase deficiency 144
IV. **Hereditary pancreatitis** 145

PANCREATIC TUMORS
(Monica Lencu)

I. **Exocrine tumors** 148
I.1. *Benign tumors* 148
I.2. *Malignant tumors* 150
I.2.1. Duct cell adenocarcinoma 150
I.2.1.1. Epidemiology 151
I.2.1.1.1. Geographic and demographic factors 151
I.2.1.1.2. Risk factors 154
I.2.1.2. Pathomorphology 162
I.2.1.2.1. Gross and histological appearance 162
I.2.1.2.2. Infrastructural changes (M. Grigorescu) 164
I.2.1.3. Clinical picture 165
I.2.1.4. Diagnosis 166
I.2.4.1.1. Radiologic examination 167
I.2.1.4.2. Ultrasonography 169
I.2.1.4.3. Computed tomography (Ş. Georgescu) 170
I.2.1.4.4. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (C. Chira) . 172
I.2.1.4.5. Pancreatic scanning 174
I.2.1.4.6. Functional explorations (M. Grigorescu) 175
I.2.1.4.7. Tumor markers (Monica Lencu, M. Grigorescu) 176
I.2.1.5. Differential diagnosis 180
I.2.1.6. Complications 180
I.2.1.7. Treatment 180
I.2.1.8. Prognosis 183

Scanned with OKEN Scanner

I.2.2. Acinar cell carcinoma 184
I.2.3. Cystadenocarcinoma 184
I.2.4. Pancreatoblastoma 184
II. Endocrine tumors 185
II.1. *Gastrinoma* (M. Grigorescu) 185
II.2. *Vipoma* (M. Grigorescu) 188
II.3. *Insulinoma* 192
II.4. *Glucagonoma* 197
II.5. *Somatostatinoma* 198
II.6. *Pancreatic polypeptide secreting tumor* 200
II.7. *Other pancreatic endocrine tumors* 201
II.8. *Multiple endocrine tumors* 202
III. Tumors of the supporting tissue 203
IV. Lymphoma 203
Selective Bibliography 204
Summary 213

Scanned with OKEN Scanner

PANCREATITA CRONICĂ

Scanned with OKEN Scanner

I. CADRUL NOSOLOGIC

I.1. ISTORIC

Conceptul de pancreatită cronică s-a cristalizat mai tardiv față de cel de pancreatită acută. Individualizarea suferinței, pancreatice cronice a fost făcută la început de morfopatologi și de chirurgi și mult mai tîrziu s-a realizat integrarea clinică, funcțională și morfologică.

Calculii pancreatici evidențiați necroptic sînt descriși în 1667 de De Graaf, iar în 1787 Thomas Cowley semnalează se pare prima confruntare anatomo-clinică la un bărbat consumator de alcool, prezentînd diabet zaharat și căruia la necropsie i s-a evidențiat prezența a numeroși calculi pancreatici. Pancreatita cronică este menționată de către Fridreich în 1878, iar apoi în remarcabilele lucrări ale lui Opie (1901, 1903) asupra suferințelor pancreatice acute și cronice. Trebuie menționat totuși că delimitarea tranșantă a pancreatitei cronice se face de abia în 1942 de către Lagerlof, iar prima descriere completă a bolii este atribuită lui Comfort, în 1946.

Delimitînd conceptul modern al pancreatitei cronice, Comfort, Gambill și Baggenstoss (1946) au evidențiat totodată legătura cauzală dintre consumul de alcool și suferința pancreatică, debutul la vîrstă medie, caracterul evolutiv cronic recurent și au semnalat o serie de complicații ale bolii.

Dezvoltarea ulterioară a tehnicilor de investigație funcțională și progresele realizate în fiziologia și fiziopatologia pancreatică, precum și în investigația morfologică a organului au dus la o structurare a taxonomiei bolilor pancreatice (Marsilia, 1963), supusă apoi periodic unor revizuiri și actualizări în concordanță cu progresele realizate de fiecare nouă etapă.

Încercîndu-se o sinteză a cunoștințelor actuale, pancreatita cronică se definește pe criterii morfologice (boală inflamatorie pancreatică caracterizată prin ireversibilitatea modificărilor morfologice), clinice (prezența sindromului dureros de tip pancreatic) și funcționale (deteriorarea progresivă a capacității funcționale a organului).

I.2. TAXONOMIA PANCREATITELOR

Prima încercare de stabilire a taxonomiei bolilor inflamatorii pancreatice a fost realizată în urma simpozionului de la Marsilia din 1963 (tabelul I), avînd la bază criterii clinice, morfologice, iar pentru forma cronică și indicații etiologice (Sarles, 1965).

Tabelul I

Clasificarea pancreatitelor

— Pancreatita acută
— Pancreatita acută recidivantă
— Pancreatita cronică
— Pancreatita cronică recurentă

În viziunea participanților la acest simpozion definirea pancreatitei cronice era realizată în principal pe criterii morfologice, boala fiind caracterizată

printr-un proces de scleroză neregulată, care conduce la distrucția și pierderea parenchimului pancreatic funcțional, asociindu-se cu grade variate de dilatare a sistemului canalicular, care poate fi localizată și se asociază de obicei cu stricturi și prezența calculilor. Procesul inflamator are grade variate, fiind eventual asociat cu edem, necroză și formarea abceselor, prezența de chiste și pseudochiste care pot sau nu să comunice cu sistemul canalicular. Insulele Langerhans pot fi conservate sau afectate în procesele cronice îndelungate. Se întîlnesc cu incidență variabilă calcificări intracanaliculare (calculi) sau parenchimatoase (calcificări veritabile). Modificările histopatologice nu sînt specifice pentru o anumită etiologie.

Simpozionul a delimitat de asemenea o formă de „pancreatopatie obstructivă", secundară unor stenoze oddiene, stricturi traumatice, calculi sau carcinoame.

Din punct de vedere etiologic s-a subliniat legătura dintre pancreatita cronică și consumul de alcool și s-au făcut referiri la unele forme rare de pancreatită cronică: ereditară, metabolică, nutrițională, endocrină, vasculară, indusă de medicamente.

Clasificarea propusă de Simpozionul de la Marsilia din 1963, prin simplitatea și larga acceptare de care s-a bucurat, s-a dovedit un important instrument de lucru, facilitînd unificarea conceptelor și compararea cazuisticilor comunicate pentru următorii 20 de ani.

Progresele realizate în acest interval de timp, datorate în principal unor noi mijloace de investigație pancreatică, din ce în ce mai accesibile, au impus revizuirea clasificării din 1963. Existența termenilor confuzi de „pancreatită acută recidivantă" și „pancreatită cronică recurentă", aproape imposibil de delimitat una de cealaltă (Singer și colab., 1985), ca și absența unei definiții clinice a pancreatitei au constituit premisele unor noi clasificări, realizate în forumuri științifice tot mai largi prin profilul participanților și aria geografică de reprezentare.

Participanții la simpozionul de la Cambridge (1983) au adoptat o nouă taxonomie a pancreatitelor, considerînd că cea mai bună definiție trebuie să cuprindă elemente funcționale și morfologice, dar recunoscînd totodată că aceste date sînt rareori posibil de obținut într-un caz dat. Ei au evidențiat, de asemenea, necesitatea unei viziuni integrative asupra pancreatitelor, care trebuie să sumeze etiologia, funcția exocrină, aspectele imagistice, histopatologice și, cînd este posibil, cele chirurgicale.

Principalele progrese marcate de simpozionul de la Cambridge au fost renunțarea la cadrele incerte de pancreatită acută recidivantă și cronică recurentă (avînd în vedere că este greu să se distingă între recidiva unei pancreatite acute și atacurile recurente ale unei pancreatite cronice și adesea numai urmărirea în timp este în măsură să facă această departajare), consensul asupra unei definiții a pancreatitei și propunerea unei gradații a severității bolii. Pancreatita cronică este definită ca un „proces inflamator continuu al pancreasului, caracterizat prin modificări morfologice ireversibile, determinînd dureri tipice și/sau pierderea permanentă a capacității funcționale". Se subliniază că pancreatita acută poate recidiva. Mulți pacienți cu pancreatită cronică pot avea o exacerbare acută, dar „această condiție poate fi complet lipsită de simptomatologie dureroasă și singurul argument al unui proces inflamator poate fi fibroza, indicînd inflamația preexistentă" (Sarner și Cotton, 1984). Deși corelațiile dintre modificările funcționale și substratul morfologic sînt inconstante și incerte, grupul de la Cambridge a propus o clasificare stadială a pancreatitei cronice, bazată pe mijloace de explorare ima-

Scanned with OKEN Scanner

gistică (pancreatografie retrogradă endoscopică, ultrasonografie, tomografie computerizată) în patru stadii: echivocă, uşoară, moderată şi marcată (Sarner şi Cotton, 1984).

Renunţînd, de asemenea, la cadrele intermediare, simpozionul organizat la Marsilia în 1984 a reţinut doar cele două forme majore de pancreatită: acută şi cronică (Singer şi colab., 1985).

Pancreatita cronică este definită pe criterii clinice, morfologice şi funcţionale.

Din punct de vedere *clinic* pancreatita cronică se caracterizează prin dureri abdominale recurente sau persistente, remarcîndu-se totuşi posibilitatea existenţei afecţiunii în absenţa durerii. În acelaşi context clinic se menţionează prezenţa semnelor de insuficienţă pancreatică: steatoree şi diabet zaharat.

Trăsăturile *morfologice* constau în prezenţa sclerozei neregulate, cu distrucţia şi pierderea permanentă a parenchimului exocrin pancreatic, procesul putînd fi focal, segmentar sau difuz. Se asociază grade variate de dilatare segmentară a sistemului canalicular de la canalele mici pînă la Wirsung, fără o cauză evidentă, asociată cu stricturi canalare, precipitate proteice sau calcificări şi calculi. Infiltratul inflamator este reprezentat de numeroase tipuri celulare cu amploare diferită şi se poate asocia cu edem şi necroză focală, prezenţa chistelor şi a pseudochistelor, cu sau fără infecţie şi care comunică sau nu cu sistemul canalicular. Contrastînd cu gradul modificărilor pancreasului exocrin, insulele Langerhans sînt în general cruţate. În funcţie de repartiţia şi tipul modificărilor morfologice se adoptă trei termeni descriptivi: pancreatita cronică cu necroză focală; pancreatita cronică cu fibroză segmentară sau difuză şi pancreatita cronică cu sau fără calculi.

Se delimitează totodată ca entitate distinctă *pancreatita cronică obstructivă*, caracterizată prin dilatarea sistemului ductal proximal faţă de ocluzia unuia dintre canalele mari (prin tumori sau cicatrici) cu atrofia parenchimului acinar şi fibroză difuză şi uniformă, în general fără calculi.

Din punct de vedere *evolutiv şi funcţional* în pancreatita cronică modificările sînt ireversibile şi determină în timp deteriorarea funcţiei pancreatice exo- şi endocrină. În pancreatita cronică obstructivă, îndepărtarea obstacolului implică un grad de reversibilitate morfologică şi funcţională.

Într-un adendum se specifică faptul că suferinţa pancreatică din hemocromatoză şi mucoviscidoză nu se încadrează în pancreatita cronică şi că, din punct de vedere clinic, prima modificare a unei pancreatite cronice etilice poate fi un episod de pancreatită acută şi în fazele de debut ale pancreatitei cronice alcoolice exacerbările pot fi superpozabile clinic şi biologic cu atacurile de pancreatită acută.

Critica clasificărilor actuale — conceptul clasificării operaţionale

Definiţia pancreatitei cronice continuă să se bazeze în continuare pe criteriul morfologic, dificil de obiectivizat la un caz individual, chiar dacă biopsia pancreatică, ghidată ecografic, tinde să fie tot mai răspîndită. Din punct de vedere morfologic definiţiile actuale ale pancreatitei cronice implică existenţa unui proces inflamator „continuu", deşi în realitate modificările inflamatorii propriu-zise pot fi absente şi se evidenţiază doar un proces de fibroză care poate fi marca unei inflamaţii preexistente.

Cu excepţia pancreatitei cronice obstructive lipsesc indicaţiile etiologice şi de altfel nu există un echivalent morfologic şi clinic distinct pentru o anumită etiologie.

Din punct de vedere evolutiv nu se poate preciza cu certitudine dacă pancreatita cronică, cu excepţia celei ob-

Scanned with OKEN Scanner

structive, se stabilizează sau regresează după îndepărtarea cauzei primare și nici gradul și timpul de remanență al unor modificări funcționale exo- și endocrine apărute după un atac acut de pancreatită. Obiecțiile privesc și faptul că tehnicile actuale de apreciere ale modificărilor morfologice (ultrasonografia și tomografia computerizată) nu sînt suficient de sensibile și specifice, în principal pentru stadiile de început ale bolii, afirmație pe deplin valabilă și pentru explorările funcționale uzuale, ceea ce ar impune probabil un standard de investigație, care, printr-o explorare morfofuncțională complexă, să permită nu numai un diagnostic pozitiv ci și o stadializare a bolii (Sarner și Cotton, 1984; Frey, 1986).

Formulînd aceste obiecții, un grup de 12 pancreatologi (Banks și colab., 1985) au sugerat adoptarea unor *clasificări operaționale*, avînd la bază criterii etiologice, clinice, numărul și severitatea atacurilor, complicațiile, funcția exo- și endocrină pancreatică și modificările morfologice apreciate complex prin tomografie computerizată, pancreatografie retrogradă endoscopică, ultrasonografie, rezonanță magnetică nucleară și biopsie, cu scopul de a se ajunge la o definire completă, cuantificabilă și individualizată (Frey, 1986).

Pe măsura cristalizării concepțiilor asupra pancreatitei cronice se tinde spre o unificare a limbajului, recunoscîndu-se trei forme majore de pancreatită cronică (Sarles, 1986).

1. *Pancreatita cronică calcifiantă*, domină, prin frecvență, patologia inflamatorie cronică pancreatică și se definește prin prezența de precipitate proteice intraductale sau de calculi calcificați în acini sau canale, alterații severe ale epiteliului canalar însoțind modificări ale calibrului sistemului ductal — stenoze și dilatări; fibroză intra- și extralobulară; distribuție lobulară și multilobulară de intensitate variată a leziunilor; modificări importante nervoase și infiltrație inflamatorie perineurală. Evoluția se face progresiv spre insuficiență funcțională exo- și endocrină. Boala evoluează în două stadii succesive: precalcifiant și calcifiant. Pancreatita cronică calcifiantă recunoaște două forme majore, după vîrstă, fiecare cu cîte două subdiviziuni etiologice (tabelul II).

Tabelul II

Pancreatita cronică calcifiantă

Pancreatita cronică calcifiantă la copil
— forma tropicală
— forma ereditară
Pancreatita cronică calcifiantă la adult
— forma hipercalcemică
— forma alcoolică

2. *Pancreatita cronică obstructivă* se caracterizează prin dilatarea canalului pancreatic deasupra unui obstacol, fără prezența de calculi, precipitate proteice intracanaliculare rare, atrofia acinilor, fibroza difuză, leziuni moderate ale epiteliului canalar, reversibilitate parțială după îndepărtarea obstacolului.

3. *Pancreatita inflamatorie*, cu fibroză difuză, dar fără calculi, survine la vîrstnici.

Încercările de a introduce noi clasificări pe criterii etiologice (DiMagno și Clain, 1986), ale existenței sau absenței calcificărilor (Creutzfeldt și colab., 1970) sau anatomopatologice, în forme macronodulare, micronodulare și atrofie pancreatică (Noronha și colab., 1983) nu s-au impus.

Scanned with OKEN Scanner

II. ETIOLOGIE

Spectrul factorilor etiologici implicați în producerea pancreatitei cronice este foarte larg (tabelul III), iar ponderea lor variază cu aria geografică.

Intervenția unor *factori genetici* este susținută de posibila aglomerare familială a unor cazuri de pancreatită cronică ca și de apariția bolii la gemeni (Sarles și colab., 1979). Frecvența grupului 0 este semnificativ mai mare în pancreatita cronică față de populația generală (Marks și colab., 1973), iar antigenul HLA-Bw-39 se întîlnește la 13,6% din cazuri, față de 3,3% la loturile de control (Wilson și colab., 1986). Cercetări efectuate cu anticorpi monoclonali relevă prezența în pancreatita cronică a unor modificări cantitative și topografice ale expresiei antigenilor Le^a și Le^b, independente de antigenii de grup sanguin, ca și o creștere a nivelului antigenilor asociați tumoral: CA 19-9, CA-125, DU-PAN-2 și TAG-72 (Pour și colab., 1987).

Etilismul este cauza majoră a pancreatitei cronice, frecvența sa oscilînd pe diferite statistici, între 38% (Creutzfeldt și colab., 1970) și 85% (Gullo și colab., 1977). Pe grupuri populaționale omogene, creșterea consumului de alcool este acompaniată de creșterea paralelă a morbidității prin pancreatită cronică.

La alcoolicii asimptomatici, leziunile de pancreatită cronică sînt decelate necroptic în 45% din cazuri, incidența

Tabelul III

Factorii etiologici ai pancreatitei cronice

Factori predispozanți genetici
Alcoolul
Cauze biliare
Cauze metabolice: hiperparatiroidism, hiperlipemie, porfirie, diabet zaharat, insuficiență renală
Ulcer duodenal
Cauze ereditare, congenitale: pancreatita ereditară, pancreas divisum
Boli ale țesutului elastic: sindromul Ehler-Danlos
Boli vasculare: poliarterita nodoasă, colagenoze
Pancreatita cronică a vîrstnicului
Medicamente: analgezice, tiazidice, prednison etc.
Pancreatita tropicală
Forma idiopatică
Pancreatita cronică obstructivă
— pancreatita „postacută"
— carcinom, chistadenom
— stenoză ampulară: boală Crohn duodenală, carcinom, tuberculoză, diverticul perivaterian, chist enterogen duodenal, polipi duodenali
— procese inflamatoare și infiltrative duodenale cronice: tuberculoză, sifilis, limfoame, mielom, amiloidoză, bilharziază

Scanned with OKEN Scanner

lor fiind de 40—50 de ori mai mare decît la nebăutori, iar 54% dintre alcoolici fără modificări clinice prezintă teste funcționale pancreatice anormale la testele de stimulare (Goebell și colab., 1970).

În țara noastră se apreciază că etilismul singur sau asociat determină 64% dintre cazurile de pancreatită cronică (Buligescu și Ciontea, 1976).

Într-un studiu comparativ internațional se evidențiază prezența unei relații lineare între consumul de alcool și riscul logaritmic al dezvoltării pancreatitei cronice (Sarles, 1973). Factorii de risc pentru dezvoltarea pancreatitei cronice etilice sînt durata (pancreatita cronică apare după 10—12 ani de consum la femei și 17—18 ani la bărbați — Pitchumoni și colab., 1980) și regularitatea consumului, care scurtează timpul necesar instalării bolii (Durbec și colab., 1980). Tipul de băuturi alcoolice nu are importanță. Deși se consideră că pentru dezvoltarea pancreatitei cronice este necesar consumul în medie a 50 g alcool/zi (Sarles și colab., 1973) se apreciază totuși că nu există practic un prag de toxicitate pancreatică, subiecții susceptibili putînd dezvolta boala chiar la un consum mai mic de 20 g/zi (Bank, 1986).

Consumul crescut de proteine și grăsimi reprezintă factori nutriționali adiționali care cresc riscul dezvoltării pancreatitei cronice (Durbec și colab., 1980).

Cauzele biliare (și în primul rînd litiaza biliară) sînt incriminate între 0—24% dintre cazurile de pancreatită cronică. Pe o statistică cumulativă de 1778 cazuri de pancreatite cronice, bolile tractului biliar sînt semnalate în 27,2% din cazuri, fără a se putea totuși afirma cu certitudine relația de cauzalitate (Gambill, 1971). Asocierea litiazei biliare cu pancreatita cronică poate fi întîmplătoare (Murat și White, 1969) sau modificările arborelui biliar pot fi secundare pancreatitei cronice (Worning, 1974). Deși filiația pancreatită acută — pancreatită cronică nu este în general recunoscută, se apreciază că 10% dintre subiecții cu pancreatită acută biliară (litiazică) dezvoltă modificări morfofuncționale de tipul pancreatitei cronice, încadrabile în „pancreatita cronică postacută" (Marks și Bank, 1974).

Cauzele metabolice sînt, în general, rare și dominate de hiperlipoproteinemie (tipul I, IV și V), potențată însă de consumul de alcool și uzul de contraceptive (Bank, 1972) și de hiperparatiroidism, situație în care pancreatita cronică apare la 5—7% dintre purtători (Mitter și colab., 1972). În diabetul zaharat, fibroza interacinară, lipomatoza și atrofia parenchimului pancreatic se corelează cu durata și severitatea diabetului ca și cu vîrsta pacientului, fiind rezultatul scăderii capacității de regenerare a parenchimului pancreatic, foarte probabil în legătură cu tulburările micro- și macrocirculației (Putzke și Friedrich, 1986). Pancreatopatia exocrină uremică este o entitate nosologică distinctă prin modificările histologice și profilul fiziopatologic multifactorial.

Ulcerul duodenal, în special cel penetrant posterior, determină un proces de pancreatită cronică localizată (Gambill, 1971).

Pancreatita cronică ereditară este o entitate distinctă, iar cea asociată cu pancreasul „divisum" este tot mai mult recunoscută (Cotton, 1980).

Pancreatita cronică „a vîrstnicilor" crește în incidență paralel cu vîrsta: 4,2% la 70 de ani și 7,7% la 80 de ani și 16,7% la 90 de ani (Nagai și Ohtsubo, 1984), îmbrăcînd atît aspectul pancreatitei cronice necalcificate cît și a celei calcificate.

Pancreatita cronică tropicală are o condiționare complexă și încă insuficient precizată, constituind un grup heterogen de boli cu modificări morfopa-

Scanned with OKEN Scanner

tologice similare cu ale pancreatitei etilice (Sarles și colab., 1972).

Formele idiopatice reprezintă între 30—50% dintre cazurile de pancreatită cronică în țările fără consum semnificativ de alcool. Ele se întîlnesc în principal la subiecții mai în vîrstă, sugerîndu-se posibila intervenție a unui cumul de factori: obstrucție ductală prin metaplazia epiteliului canalar, papilită sau modificări ateromatoase ale vaselor pancreatice (Marks și Bank, 1976).

Pancreatita cronică obstructivă constituie un cadru anatomo-clinic particular, în care factorul inițiator îl constituie obstrucția canalară de diferite cauze.

Celelalte forme etiologice constituie veritabile rarități.

Pe cazuistica noastră, etiologia a fost dominată de etilism și formele idiopatice (tabelul IV).

Tabelul IV

Factori etiologici și condiții asociate în pancreatita cronică ($n = 100$)

	Procentaj
Factori etiologici	
Etilism	
— izolat	40
— asociat cu alți factori	8
Litiază biliară	12
Ciroze hepatice	8
Hiperlipoproteinemii	2
Forme idiopatice	30
Condiții asociate	
Sindrom biliar operat	12
Ulcer duodenal	10
Stomac operat	10

Scanned with OKEN Scanner

III. PATOGENEZA

Cele mai numeroase ipoteze patogenetice privesc pancreatita cronică etilică și absolutizează de fapt unele verigi patogenetice: ipoteza canalului principal (Dreiling și colab., 1953), ipoteza canaliculară (Sarles și colab., 1971), ipoteza toxico-metabolică (Dreiling și colab., 1977), ipoteza citotoxică (Darle și colab., 1970).

Progresele realizate în fiziologia și fiziopatologia pancreatică, posibilitățile examinării sucului pancreatic prin recoltare directă, ca și studiile ultrastructurale au permis elaborarea unor teorii integrative.

III.1. PANCREATITA CRONICĂ CALCIFIANTĂ

Tehnicile de reconstrucție spațială a sistemului canalicular pancreatic (Nakamura și colab., 1972) și studiile morfometrice efectuate asupra pancreasului uman normal și în stadiile incipiente sau avansate de pancreatită cronică (Tasso și colab., 1973) au evidențiat evoluția acestei boli în două stadii succesive: precalcifiant și calcifiant. Faptul că în primele stadii ale pancreatitei cronice, cînd modificările minore electronomicroscopice sînt încă compatibile cu o microscopie optică normală, se evidențiază deja prezența „dopurilor" canaliculare, sugerează că pancreatita cronică calcifiantă este de fapt o litiază pancreatică (Sarles, 1986).

În această viziune patogenetică, procesul de constituire al calcifierilor pancreatice parcurge mai multe secvențe succesive: modificarea biochimismului sucului pancreatic; formarea de precipitate proteice, care constituie obstacole reversibile; formarea calculilor care determină obstacole canaliculare ireversibile. Din acest punct patogeneza pancreatitei cronice calcifiante și a pancreatitei cronice obstructive este identică.

Sînt posibile și alte mecanisme patogenetice a căror pondere nu este încă evaluată.

III.1.1. MODIFICAREA BIOCHIMISMULUI SUCULUI PANCREATIC

III.1.1.1. PROTEINA CALCULILOR PANCREATICI

Analiza biochimică a compoziției calculilor pancreatici a evidențiat prezența a trei componente: carbonatul de calciu, cristalizat sub formă de calcită, reprezentînd aproximativ 95% din greutate, proteine și polizaharide. Principala fracțiune proteinică este reprezentată de o proteină particulară ca structură și funcție, denumită proteina calculilor pancreatici: „pancreatic stone protein" (PSP).

PSP este o glicoproteină cu greutatea moleculară de 13.500. Dacă compoziția carbohidrat a moleculei nu este pe deplin elucidată, în schimb cea în aminoacizi este cunoscută și se caracterizează printr-un mare număr de resturi aspartat (33) și glutamat (20). Metionina este absentă, iar molecula po-

Scanned with OKEN Scanner

sedă trei radicali fosforilați: două fosfoserine și o fosfotreonină. Particularitățile structurale, cercetările prin tehnica anticorpilor monospecifici policlonali și monoclonali și manoperele de inginerie genetică individualizează PSP de enzimele secretorii (Bernard și colab., 1984). Tehnicile de imunohistochimie localizează PSP în mod uniform în celulele acinare la nivelul reticulului endoplasmatic și granulelor de zimogen (Lechene de la Porte și colab., 1981).

La subiecții sănătoși, PSP reprezintă 14,5% din concentrația totală proteică a sucului pancreatic, dar față de enzimele pancreatice care au o concentrație foarte variabilă în funcție de actul alimentar, concentrația PSP este stabilă (Sarles, 1986).

Concentrația PSP este normală la subiecții alcoolici fără pancreatită, în pancreatita obstructivă și în cea acută, ceea ce sugerează că secreția de PSP nu depinde de consumul de alcool și nu este secundară unor leziuni pancreatice acute sau cronice (Multigner și colab., 1985).

Funcția sa esențială este de stabilizator al sărurilor de calciu, prevenind precipitarea acestora din soluție, prin blocarea sediilor de creștere ale cristalelor (Multigner și colab., 1983). *In vivo*, datorită slabei solubilități a carbonatului de calciu, sucul pancreatic este suprasaturat, iar PSP previne formarea sărurilor de calciu insolubile. *In vitro*, în sisteme care simulează compoziția ionică a sucului pancreatic, adăugarea de PSP crește timpul de nucleere și scade cantitatea totală de cristale de calcită, iar în doze mai mari de 5 μg/ml împiedică formarea cristalelor și menține soluția limpede.

Se pare că nivelul PSP în sucul pancreatic este o determinantă genetică, fără relație cu factorii de mediu, deficitul său fiind principalul factor responsabil pentru producerea calcifierilor în pancreatita ereditară, hiperlipemică, tropicală, ca și pentru sensibilitatea pancreasului la alcool (Sarles, 1984, 1986).

III.1.1.2. LACTOFERINA

Este o glicoproteină care leagă fierul, cu greutatea moleculară de 78.000 (Sorensen și Sorensen, 1939). Sursa lactoferinei în conținutul duodenal este foarte variată: peretele duodenal, arborele biliar, salivă, suc gastric, polimorfonucleare neutrofile, sucul pancreatic (Masson și colab., 1969; Dürr și colab., 1982). Cercetări imunochimice evidențiază localizarea lactoferinei în granulele de zimogen și reticulul endoplasmatic al celulelor acinare, sugerînd faptul că creșterea ratei secreției lactoferinei este legată de o creștere generalizată a secreției pancreatice (Columb și colab., 1976).

Concentrația de lactoferină este crescută în sucul pancreatic la 86% dintre subiecții cu pancreatită cronică calcifiantă, creșterea nefiind semnalată la alcoolicii fără pancreatită, în cancerul pancreatic sau în pancreatita acută (Multigner și colab., 1980).

Datorită capacității lactoferinei de a produce agregarea proteinelor acidofile se presupune că ea joacă un rol în formarea precipitatelor proteice în pancreatita cronică (Heckman, 1971).

III.1.1.3. ALTE MODIFICARI BIOCHIMICE

În pancreatita cronică calcifiantă etilică se semnalează scăderea concentrației bicarbonatului și a pH-ului în sucul pancreatic, scăderea concentrației și debitului de citrat, precum și scăderea secreției de inhibitori ai tripsinei. O serie de modificări sînt posibil secundare leziunilor canaliculare pancreatice și transudării de lichid interstițial: creșterea secreției de calciu și

Scanned with OKEN Scanner

creşterea concentraţiei de proteine, aceasta din urmă fiind o verigă patogenetică majoră în pancreatita cronică etilică.

III.1.1.4. PARTICULARITAŢI ETIOLOGICE

III.1.1.4.1. *PANCREATITA CRONICĂ CALCIFIANTĂ ETILICĂ*

O trăsătură constantă a pancreatitei cronice etilice este creşterea concentraţiei proteice totale, în special enzimatice în sucul pancreatic (Harada şi colab., 1979). Creşterea concentraţiei de proteine este maximă în primele 1—3 zile după întreruperea consumului de alcool şi scade în următoarele trei săptămîni (Sarles, 1986). Concentraţia de bicarbonat scade constant şi determină scăderea pH-ului sucului pancreatic (Sahel şi Sarles, 1979). Se înregistrează scăderea concentraţiei şi debitului de citrat, acesta fiind în condiţii normale secretat paralel cu proteinele (Boustière şi colab., 1985) şi avînd rol în chelarea calciului. Totodată are loc o scădere a inhibitorilor de tripsină în sucul pancreatic, care ar putea favoriza producerea unor leziuni pancreatice acute (Renner şi colab., 1978).

Cercetările fiziopatologice au precizat în parte mecanismele de acţiune patogenetică ale alcoolului. Alcoolul este metabolizat în pancreas prin trei sisteme enzimatice: alcool-dehidrogenaza, care, spre deosebire de cea hepatică, nu este o enzimă citozolică şi reprezintă aproximativ 1/14 din activitatea hepatică, aldehiddehidrogenaza şi etanol-aciltransferaza (Estival şi colab., 1981). Administrarea orală de alcool la cîini „nealcoolici" scade concentraţia şi debitul de bicarbonat şi creşte concentraţia, dar nu şi debitul de proteine. La cîinii „alcoolici", la o doză de 2 g/kg etanol cu durată de cel puţin un an, răspunsul la un prînz-test fără alcool se caracterizează printr-o scădere a secreţiei de bicarbonat şi creşterea concentraţiei de proteine, faţă de animalele de control (Tiscornia şi colab., 1977).

Unii produşi de metabolism ai alcoolului: acetaldehida şi acetatul pot modifica secreţia pancreatică, dar mecanismele de acţiune sînt insuficient precizate şi nu explică în întregime efectul alcoolului asupra pancreasului exocrin. Acţiunea alcoolului este mai complexă, exercitîndu-se asupra secreţiei şi motilităţii gastrice, eliberării diferiţilor hormoni gastrointestinali şi a tonusului sfincterului Oddi (Sarles, 1976; Singer şi colab., 1983). Se pare însă că acţiunea alcoolului asupra secreţiei pancreatice este mediată în principal pe cale colinergică. Inhibiţia şi stimularea necesită prezenţa receptorilor muscarinici şi nicotinici şi integritatea nervului vag (Noel-Jorand şi Sarles, 1983).

Efectul de stimulare se produce la doze mici, iar cel de inhibare la doze mari de alcool. Faptul că efectul de inhibiţie al secreţiei de proteine de către alcool nu se produce pe fondul unei secreţii determinate de doze mari de colecistochinină (CCK) sau analogi, dar se înregistrează după secretină sau analogi ai acetilcolinei, sugerează că alcoolul nu acţionează asupra receptorilor colecistochininici, ci asupra celor colinergici.

Mai mult, alcoolul ar putea acţiona şi la nivelul mecanismelor cuplării stimul-secreţie, potenţînd creşterea activităţii adenilciclazei şi a 3,5-AMP , determinată de secretină şi peptida intestinală vasoactivă (Uhlemann şi colab., 1979).

Modificările induse de alcool asupra secreţiei pancreatice la om sînt asemănătoare celor constatate experimental la cîini. Inhibiţia indusă de alcool scade progresiv la alcoolicii cronici (Planche şi colab., 1982), secreţia de protei-

Scanned with OKEN Scanner

ne crește, iar cea de bicarbonat scade. Se incriminează, de asemenea, un mecanism adrenergic, datorită similitudinii cu răspunsul obținut prin administrarea de rezerpină, care, determinînd depleția de catecolamine, crește secreția de proteine și scade secreția de apă și de bicarbonat (Voirol și colab., 1976).

III.1.1.4.2. *PANCREATITA CRONICĂ DIN HIPERCALCEMIE*

Hipercalcemia este responsabilă de creșterea concentrației de calciu în sucul pancreatic și produce, de asemenea, augmentarea secreției pancreatice de proteine (Goebell, 1976). Experimental administrarea repetată de calciu la ciini scade sensibilitatea celulelor ductulare, secretante de apă și bicarbonat, față de secretină și crește răspunsul celulelor acinare, secretante de proteine, față de analogii de colecistochinină și urecolină (Noel-Jorand și colab., 1983).

III.1.2. FORMAREA PRECIPITATELOR PROTEICE

Precipitatele proteice constituie un moment central în litogeneza pancreatică, indiferent de tipul etiologic: etilism, pancreatită tropicală, hipercalcemică, idiopatică. „Dopurile" proteice se evidențiază încă din stadiile inițiale ale pancreatopatiei (Payan și colab., 1972).

Precipitatele proteice sînt alcătuite din carbonați de calciu, proteina calculilor (PSP) și alte proteine, inclusiv enzime (Guy și colab., 1983), iar fenomenul de precipitare are amplitudine maximă în stadiile inițiale ale litogenezei pancreatice.

Formarea precipitatelor proteice este în strînsă legătură cu hiperconcentrația proteică și foarte probabil cu scăderea secreției de inhibitori ai tripsinei, care, prin activarea proteazelor, are un efect facilitant. Prin similitudine cu litiaza biliară, și așa cum sugerează și cercetările ultrastructurale (Harada și colab., 1983) se presupune că precipitatele proteice pot juca rolul de centri de nucleere ai cristalelor de calcită.

Cercetări complexe efectuate prin tehnici de analiză chimică elementară, spectrometrie de absorbție în infraroșu, analiza cantitativă a proteinelor și a aminoacizilor au stabilit compoziția precipitatelor proteice și a concrețiunilor neopace. Concrețiile proteice sînt bogate în aminoacizi-acizi și sărace în aminoacizi bazici și aromatici, bogate în aspartat și glutamat, cu un raport aspartat-glutamat de 1,85, bogate în prolină și foarte sărace în metionină și treonină (Noda și colab., 1986) (tabelul V).

Tabelul V

Compoziția în aminoacizi a precipitatelor proteice, concrețiunilor neopace și PSP
(după Noda și colab., 1986)

Aminoacizi	Acizi	Bazici	Aromatici	Asp	Glu	Asp/Glu	Pro.	Met.	Tr.	Ser
Concrețiuni neopace	Abundent	slab	slab	abd	abd	1,88	slab	—	slab	abd
Precipitate proteice	„	„	„	„	„	1,85	abd	mijl	„	„
PSP	„	„	„	„	„	1,65	?	abs	slab	slab

III.1.3. FORMAREA CALCULILOR

Reprezintă etapa finală a procesului de litogeneză. Calculii sînt alcătuiți din săruri de carbonat de calciu cristalizat sub formă de calcită, cantități reduse de fosfat de calciu (Mallet-Guy și colab., 1969), PSP 0,15% din greutatea totală și cantități mici din alte proteine (Sarles și colab., 1979) și polizaharide (Harada și colab., 1979).

În organism există trei produse de secreție cu concentrație înaltă de ioni bicarbonat și pH alcalin: bila, sucul pancreatic și saliva, în fiecare dintre aceste medii putîndu-se dezvolta calculi cu conținut de carbonat de calciu. Mediile respective devin litogene în situațiile în care sînt întrunite condițiile pentru depășirea constantei de solubilitate a carbonatului de calciu.

Cercetări mai vechi, care au luat în considerare solubilitatea calciului în sucul pancreatic în funcție de concentrația totală de calciu și solubilitatea carbonatului de calciu, au considerat că sucul pancreatic este totdeauna suprasaturat (Edmondson și colab., 1950). În prezent s-a stabilit că pentru calculul solubilității carbonatului de calciu trebuie considerată cantitatea de calciu liber (Ca^{++}) și nu calciu total, deoarece o cantitate importantă și în același timp variabilă din calciul total este reprezentată de calciul legat enzimatic (Goebell și colab., 1973) și de către bicarbonatul de calciu solubil și alte complexe-carbonat solubile (Moore și Verine, 1981).

În sucul pancreatic, concentrația totală de calciu este dependentă de rata secreției de calciu, iar contribuția fiecărei fracțiuni a calciului: calciu liber (Ca^{++}), $CaHCO_3^+$ și $CaCO_3$ depind de secreția de bicarbonat care determină pH-ul, presiunea CO_2, și de proteinele care leagă calciul (Moore și Verine, 1985). Procesul termodinamic de formare al calculilor este similar, indiferent de etiologia pancreatitei cronice calcifiante. Cercetările prin difracție în raze X au evidențiat că principalul component al calculilor pancreatici este reprezentat de carbonatul de calciu cristalizat sub formă de calcită (Mallet-Guy și colab., 1969; Lohse și colab., 1981) și în proporție mult mai redusă și, rareori, de vaterită și aragonită (Lagergren, 1962). Într-un singur caz s-a evidențiat prezența de calcită și hidroxiapatită. Compoziția chimică a calculilor este complexă, evidențiindu-se, de asemenea, cantități minime de Mg, Na, P, Al, Zn și Fe, al căror rol în procesul de litogeneză nu este încă elucidat (Pitchumoni și Wiswanathan, 1985).

Cristalizarea este inițiată de scăderea stabilizatorilor, respectiv a PSP și citratului. PSP acționează nu prin legarea calciului, ci prin blocarea sediului de creștere al cristalelor, în timp ce citratul chelează calciul (pînă la 2/3 din cantitatea de calciu din sucul pancreatic), scăzînd disponibilitatea acestuia pentru procesul de cristalizare. În cazurile rare de absență, foarte probabil congenitală, a PSP apar calculi de dimensiuni foarte mari (Sarles și colab., 1982), datorită formării nestingherite a cristalelor de carbonat de calciu. În pancreatopatiile cronice cu deficiență relativă de PSP, scăderea proteinei stabilizatoare împiedică blocarea tuturor sediilor de creștere ale cristalelor și calculii cresc neregulat, cuprinzînd în matricea lor și PSP legată de cristalele de calcită. Celulele descuamate și precipitatele proteice, ca și polizaharidele pot juca rol de centre de nucleere. Concentrația crescută în proteine a sucului pancreatic crește vîscozitatea acestuia împiedicînd efectul de spălare a cristalelor formate și favorizînd aglomerarea lor (Harada și colab., 1979; Sarles, 1984, 1986).

Secvențele următoare realizării obstrucției canaliculare sînt identice cu cele ale pancreatitei cronice obstructive.

Scanned with OKEN Scanner

Tehnicile de reconstrucție spațială (Nakamura și colab., 1972) au evidențiat distribuția neregulată a leziunilor anatomice, lobulii cu modificări structurale fiind drenați de canale modificate. Contactul cu precipitatele proteice, concrețiunile neopace și calculii intracanaliculari determină leziuni ale celulelor epiteliale. Modificările degenerative și necrotice ale epiteliului conduc, în cele din urmă, la leziuni cicatriceale care obstruează canalele, ca și în pancreatita cronică obstructivă. Obstrucția și hipertensiunea canalară determină o distrucție progresivă acinară, care se află probabil la originea autoîntreținerii imunologice.

III.1.4. MECANISME IMUNOLOGICE

Ireversibilitatea procesului morfologic odată amorsat și chiar progresiunea lui, în ciuda îndepărtării factorilor etiologici identificabili ridică problema unui mecanism autoimun. Absența unor argumente suficient de clare pentru un mecanism umoral și/sau tisular se poate datori tehnicilor imunologice inadecvate, dispariția autoanticorpilor din circulație prin fixarea pe țesut sau reacției autoanticorpilor numai cu suprafața celulară autoantigenică (Bovo și colab., 1987).

Se știe că alcoolul are o acțiune directă degenerativă și necrotică asupra celulelor acinare pancreatice, interferînd cu sintezele proteice, blocînd sistemul oxido-reductazic, interferînd cu sistemul enzimatic al catenei respiratorii (Coragio și colab., 1986). Se presupune că distrucția țesutului pancreatic provocată pe cale directă sau indirectă, prin hipertensiune canalară, ar putea întreține un proces inflamator prin mecanism autoimun, datorită unei sensibilizări specifice a limfocitelor T (Bank și colab., 1973; Antal și colab., 1980).

Implicarea imunității în întreținerea bolilor pancreatice s-a făcut pe baza evidențierii unui nivel crescut de imunoglobuline serice (Bank și colab., 1973; Dani și colab., 1974), creșterea incidenței anticorpilor antinucleari (Antal și colab., 1978; Lankisch și colab., 1981), prezența anticorpilor antiinsulari în pancreatita cronică cu diabet zaharat (Scuro și colab., 1983). Cercetări mai recente nu evidențiază însă o modificare semnificativă a imunității de tip umoral. Autoanticorpii nespecifici de organ nu au frecvență mai mare în pancreatita cronică față de lotul de control. Autoanticorpii organ specifici: anticorpi anticelule insulare, anticelule acinare și antiductali nu discriminează între pancreatita cronică și subiecții martori (Rumessen și colab., 1985).

Cercetările asupra imunității celulare au evidențiat faptul că semnalul inițial pentru activarea limfocitelor T și inițierea unui răspuns imun este recunoașterea antigenului împreună cu produsul complexului de histocompatibilitate clasa II (D/DR) la suprafața celulelor care prezintă antigenul: macrofage, celule dendritice (Unanue și colab., 1984). În ultimii ani s-a comunicat prezența expresiei moleculelor D/DR la suprafața celulelor epiteliale în boli autoimune: enteropatie glutenică, ciroză biliară primitivă, tiroidită. S-a emis astfel ipoteza că celulele epiteliale DR pozitive pot acționa ca celule care prezintă antigenul, respectiv autoantigenele limfocitelor T, pe care le activează, iar acestea la rîndul lor inițiază și perpetuează un proces autoimun (Bottazzo și colab., 1983). În pancreatita cronică se presupune că se produce o creștere a expresiei antigenului DR la nivelul celulelor ductulare, datorită eliberării gamainterferonului de către celulele T-helper (Bovo și colab., 1987).

Scanned with OKEN Scanner

III.1.5. ROLUL LIPOPEROXIDĂRII

Legătura dintre pancreatită și lipoperoxidare se bazează pe trei argumente: prezența abundentă de material „lipofuscin-like" în celulele acinare pancreatice, ceea ce indică un proces excesiv de lipoperoxidare (Tasso și colab., 1973); creșterea concentrației de lactoferină în sucul pancreatic al bolnavilor cu pancreatită cronică (Figarella, 1980), probabil ca o reacție de apărare, cunoscut fiind că apolactoferina întîrzie lipoperoxidarea, deplasînd fierul (Gutteridge și colab., 1981); creșterea raportului hidrolaze lizozomale / hidrolaze digestive în sucul pancreatic la alcoolicii cronici, cunoscîndu-se vulnerabilitatea membranelor lizozomale față de radicalii oxigen și produșii de lipoperoxidare (Wills și Wilkinson, 1966).

În această concepție, căile prin care se produce ruptura echilibrului normal și se inițiază lipoperoxidarea pot fi: inducția crescută a citrocromului P-450, în prezența unui aport normal de substanțe antioxidante (seleniu, vitamina E, C, riboflavină), sau disponibilitate redusă de antioxidant tisular, datorită aportului alimentar insuficient în prezența unei activități normale a citocromului P-450 (Rose și colab., 1985). La aceasta se poate adăuga efectul promotor al lipoperoxidării induse de acizii grași înalt nesaturați.

Restabilirea echilibrului normal se poate realiza prin reducerea aportului de acizi grași înalt nesaturați (Kibits și colab., 1981), a inductorilor alimentari (Wattenberg, 1975) și/sau inhibarea citocromului P-450 prin cimetidină (Mitchell și colab., 1984) și/sau suplimentări alimentare cu antioxidanți (Kibits și colab., 1981).

Efectele favorabile obținute prin scăderea aportului de grăsimi, care ameliorează durerea subiecților cu pancreatită cronică, ca și rezultatele bune comunicate prin utilizarea unor doze mari de cimetidină (Miller și colab., 1983) sau vitamină E (Tanimura și colab., 1982) susțin conceptul rolului lipoperoxidării în patogeneza pancreatitei cronice și deschid noi direcții de cercetare și tratament.

III.2. PANCREATITA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

Obstrucția canalară, indiferent de etiologie: oddite primare sau secundare, tumori vateriene, cancer pancreatic, tumori duodenale care obstruează canalul Wirsung, cicatrici pancreatice după episoade de pancreatită acută, pseudochiste pancreatice (Sarles și colab., 1965; Laugier și colab., 1983) determină instalarea unei hipertensiuni intraductale care, pe termen lung, conduce la distrucția parenchimului acinar și fibroză secundară.

Spre deosebire de pancreatita cronică calcifiantă, în pancreatita cronică obstructivă îndepărtarea obstacolului permite restaurarea parțială a morfologiei normale a pancreasului și recuperarea funcțională. Reversibilitatea fibrozei în pancreatita cronică obstructivă poate fi explicată prin faptul că reacția conjunctivă se produce, în principal, pe seama fracțiunilor colagenice cu viață scurtă: fibronecitină, laminină, procolagen și colagen III (Uscanga și colab., 1984).

III.3. PANCREATITA CRONICĂ NUTRIȚIONALĂ (TROPICALĂ)

Patogeneza pancreatitei nutriționale este insuficient elucidată. Deși inițial s-a stabilit legătura între boală și malnutriția proteică, ulterior spectrul deficiențelor nutriționale s-a lărgit și au fost incriminați și alți factori: toxici, infecții virotice, infestații parazitare, anomalii congenitale.

Scanned with OKEN Scanner

III.3.1. MALNUTRIȚIA PROTEICĂ

Vulnerabilitatea pancreasului față de deprivarea proteică, modificările histopatologice pancreatice din kwashiorcor, depresia sintezei enzimatice din malnutriția proteică și răspîndirea neuniformă a bolii, care interesează în principal grupurile cu standardul cel mai scăzut socio-economic în țările subdezvoltate au constituit principalele argumente pentru rolul malnutriției proteice în patogeneza pancreatitei tropicale (Pitchumoni, 1973; Blackburn și Vinijchaikul, 1969). Faptul că malnutriția proteică nu poate fi singurul factor implicat în patogeneza bolii reiese din numeroase observații.

Epidemiologic, ariile cu kwashiorcor nu se suprapun cu cele în care se întîlnește pancreatita tropicală, iar în India boala este semnalată în principal în statul Kerala, unde statusul socio-economic este comparativ mai ridicat față de alte regiuni ale țării;

Kwashiorcorul determină rar modificări pancreatice definitive și, de obicei, funcția pancreatică se recuperează după restabilirea ratiei proteice adecvate;

Din punct de vedere morfologic, chiar dacă în kwashiorcor se întîlnesc fibroza și atrofia, lipsesc inflamația sau necroza și calculii ductulari (Shaper, 1960; Banwell și colab., 1967; Pitchumoni, 1984).

III.3.2. DEFICIENȚE MICRONUTRIȚIONALE ȘI VITAMINICE

Deficiența de seleniu determină experimental atrofia celulelor acinare pancreatice și favorizează fibroza interstițială (Thompson și Scott, 1969). Deficitul de seleniu este implicat și în potențarea fenomenului de lipoperoxidare (Yagi, 1982; Rose și colab., 1985).

Deficiența de cupru determină atrofia parenchimului pancreatic, iar la nivelul intrastructural, degenerări mitocondriale ale reticulului endoplasmatic și tulburarea sintezei granulelor de zimogen (Müller, 1970).

Deficiența vitaminei A favorizează metaplazia epitelială și fibroza pancreatică, iar cea de *vitamină* B_6 scade turnover-ul RNA și produce modificări ale DNA (Single, 1980).

III.3.3. FACTORII TOXICI

În India ca și în Nigeria, unul dintre alimentele de bază ale populației autohtone îl constituie cassava (Manihot esculenta) care conține glicozizi cianogenetici: linamarina și produsul său de hidroliză enzimatică, linamaraza. Ambele substanțe determină tulburări digestive, neurologice și gușe endemică, iar cianina determină leziuni toxice directe asupra celulelor betainsulare (McMillan și Gee Varghese, 1979). În afara efectului toxic direct, se presupune că hidrații de carbon conținuți în tuberculii de cassava (care au în compoziție numai 0,4% proteine) au un efect foarte slab de stimulare a secreției pancreatice. Aceasta, în conjuncție cu infecțiile și infestațiile repetate, care agravează malnutriția, ca și malnutriția însăși, determină o creștere a vîscozității sucului pancreatic și precipitarea proteinelor în canaliculele pancreatice (Nwokolo și Oli, 1980). Din acest punct, secvențele patogenetice sînt identice cu cele ale pancreatitei cronice calcifiante de etiologie etilică, inclusiv activarea enzimatică prin scăderea inhibitorilor de tripsină și mecanismele discutate ale formării cristalelor de calciu (Pitchumoni, 1986).

Scanned with OKEN Scanner

IV. EPIDEMIOLOGIE

Distribuția geografică a pancreatitei cronice este neuniformă și se suprapune cu cea a factorilor de risc major: abuzul de alcool și malnutriția. Pancreatita cronică este semnalată la cote crescute în Franța, Italia, Danemarca, Elveția. Consumul abuziv de alcool se corelează cu prevalența pancreatitelor cronice calcifiante (PCC), care reprezintă peste jumătate din totalul pancreatitelor cronice (tabelul VI).

Tabelul VI

Prevalența PCC corelată consumului de alcool

Țara	PCC		Consum alcool absolut (l)/cap locuitor/an	
	n	%	1950	1980
Franța (Sarles și colab., 1975)	106	89,6	18,73	14,94
Italia (Gullo și colab., 1977)	243	78,1	9,49	10,42
Elveția (Ammann și colab., 1973)	170	61,8	8,77	11,11
RF Germania (Goebell și colab., 1983)	216	73	3,29	12,52
Danemarca (Andersen, 1982)	78	62	3,78	9,92

Pe o populație adultă internată în mai multe spitale din Copenhaga se înregistrează o incidență anuală de 8,2 și o prevalență de 27,4/100 000 locuitori (CPSG, 1981). Studii ulterioare, în aceeași arie geografică, semnalează creșterea incidenței de la 6,9 la 10/100 000 locuitori, într-un interval de 10 ani, paralel cu creșterea consumului de alcool (Andersen, 1982). În zonele cu producție și consum redus de alcool, morbiditatea prin pancreatită cronică este redusă. În țările tropicale, pancreatita cronică calcifiantă este legată de malnutriție (Zuidema, 1955). Într-un studiu multicentric din Africa se semnalează o incidență scăzută a formelor pure malnutriționale — „sindrom de pancreatită tropicală juvenilă" (Nwokolo și Oli, 1980), condiționarea, de obicei, fiind mixtă: malnutriție și alcoolism (Aubry, 1988).

La noi în țară, Buligescu (1977) identifică boala la 0,94% din bolnavii internați în clinică cu profil medical. În studiul realizat la Clinica III medicală s-a găsit o prevalență cu caracter ascendent anual de la 0,13%—1,49% (tabelul VII).

Raportul bărbați/femei este de 1,82/1.

Introducerea în clinică, în perioada 1982—1985, a mijloacelor moderne de diagnostic morfologic (ecografia) și funcțional (testele de stimulare) a influențat statistic dinamica morbidității.

Diferențele înregistrate între diferitele studii sînt determinate de criteriile neunitare folosite în diagnostic și de sursa cazuisticii analizate (servicii clinice, studii necroptice). Datorită evoluției ei recurențiale, pancreatita cronică este adesea nerecunoscută, fiind inclusă în grupul pancreatitelor acute, după

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VII

Prevalența și repartiția pe sexe a pancreatitei cronice

Anul	Cazuri de pancreatită cronică		Bărbați	Femei
1980	8/5 854*	(0,13%)	7	1
1981	20/6271	(0,31%)	17	3
1982	28/6283	(0,44%)	20	8
1985	102/6823	(1,49%)	58	44
Total	158		102	56

* număr total de internări/an

cum uneori există forme clinice asimptomatice.

Pentru evitarea erorilor se preferă analiza necroptică. În Franța, pancreatita cronică este semnalată la 0,43%, în Brazilia la 0,40%, iar la noi la 5,6% din totalul necropsiilor (Buligescu, 1977).

Studiul, efectuat în serviciul de prosectură al Spitalului județean, pe o perioadă de 28 de ani (1960—1987), cuprinzînd 14.561 de necropsii, a înregistrat pancreatita cronică la 756 de cazuri, cu o prevalență de 5,19%. Au fost luate în considerare doar cazurile cu modificări pancreatice evidente: pancreas ferm, fibros, mărit sau micșorat de volum, cu calculi, pseudochiste sau noduli. Analiza anuală evidențiază, după o scurtă perioadă cu frecvență aproximativ egală, o creștere progresigresivă, cu mici fluctuații, a incidenței bolii (fig. 1). Repartiția pe sexe este de 1,65/1 în favoarea sexului masculin. Caracterul dinamic ascendent este semnalat la ambele sexe. Triplarea incidenței bolii în ultimele două decade este observată și de alți cercetători (Höpker, 1988).

Pancreatita cronică este prezentă la toate vîrstele. Primele semne de boală apar, de obicei, la vîrsta activă, la mijlocul decadei a 5-a (Dobrilla și colab., 1973; Andersen, 1982). În studiul nostru, pe cazurile necropsiate, boala se aglomerează pentru ambele sexe la 50—69 de ani la bărbați și 60—79 ani la femei (tabelul VIII).

Tabelul VIII

Repartiția pe vîrstă și sexe a cazurilor de pancreatită cronică (studiu necroptic)

	sub 20	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	70—79	peste 80
Femei 1960—1987 n = 285	3 1,05%	3 1,05%	5 1,75%	23 8,07%	62 21,75%	92 32,2%	82 28,7%	15 5,2%
Bărbați 1960—1987 n = 471	12 2,54%	1 0,21%	22 4,67%	55 11,6%	121 25,6%	146 30,9%	93 19,7%	21 4,45%
Total 756	15 1,98%	4 0,52%	27 3,57%	78 10,31%	183 24,2%	238 31,5%	176 23,1%	36 4,7%

Scanned with OKEN Scanner

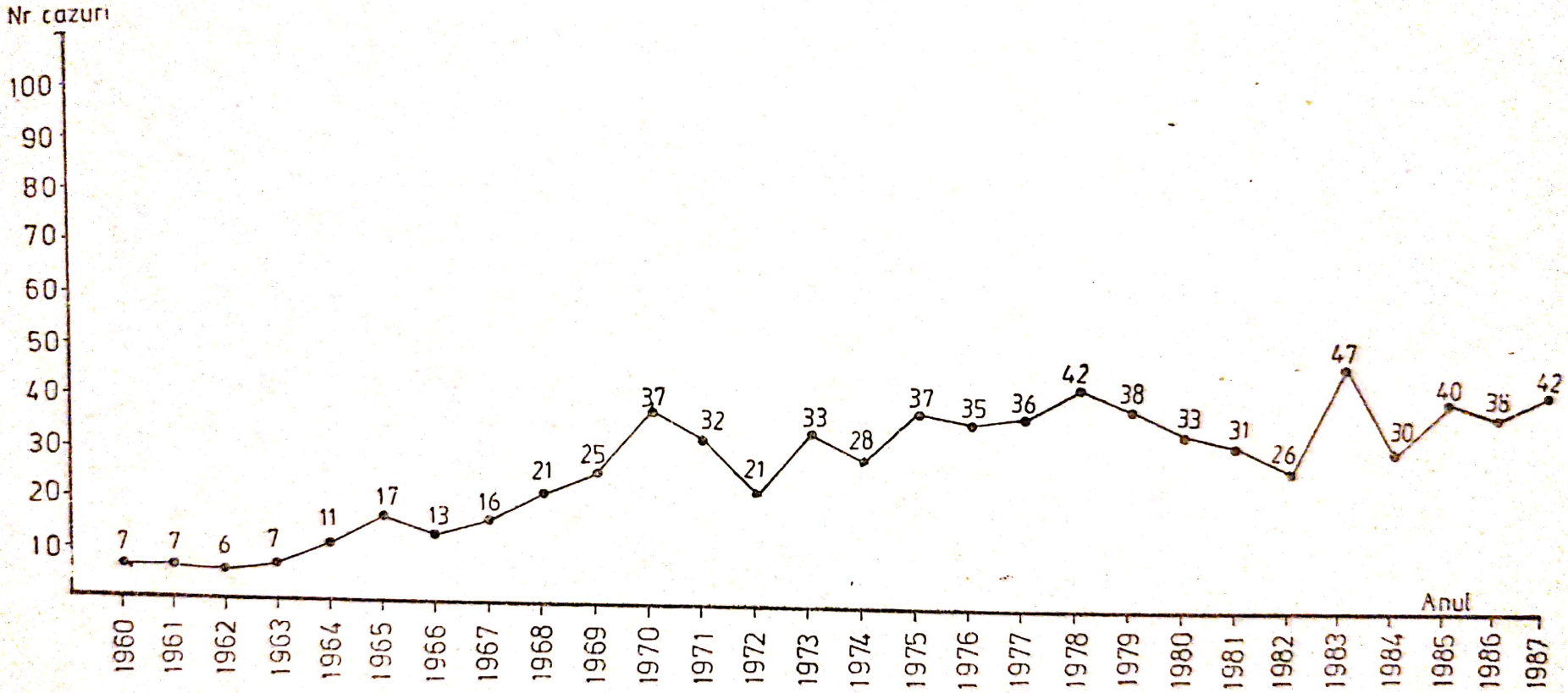


Fig. 1. Incidenţa pancreatitelor cronice înregistrate în serviciul de prosectură al Spitalului Clinic Judeţean Cluj 1960— 1987

Scanned with OKEN Scanner

Concentrarea în decadele de vîrstă mai înaintată este determinată și de bolile asociate (tabelul IX), uneori grave, cauzatoare de deces.

Tabelul IX

Bolile asociate pancreatitei cronice — studiu necropsic

Boli asociate	n	%
Accidente vasculare cerebrale	141	12,94
Infarct miocardic	102	9,36
Diabet zaharat	99	9,09
Ciroză hepatică	84	7,71
Cancer pulmonar	33	3,03
Litiază biliară; colecist operat	32	2,93
Cancer gastric	28	2,57
Ulcer gastric	26	2,38
Cancer hepatic	18	1,65
Colecistită nelitiazică	13	1,19
Ulcer duodenal	11	1,01

Scanned with OKEN Scanner

V. MORFOPATOLOGIE

Pancreatita cronică are ca substrat un proces inflamator cronic sclerozant, cu caracter progresiv, care duce la pierderea parenchimului funcţional şi distorsionarea structurii normale a glandei.

V.1. ASPECTUL MACROSCOPIC

La inspecţie, pancreasul este de obicei mărit de volum, datorită lipomatozei şi sclerolipomatozei peripancreatice ca şi a dilatării sistemului canalar. Uneori, hipertrofia este localizată, predominant la nivelul capului şi, în general, precede atrofia întîlnită în fazele avansate de boală. Suprafaţa este netedă sau boselată datorită dezvoltării chistelor multiple, realizînd aspectul de hidropancreatoză (Soupault, 1957). Consistenţa este crescută prin procesul de scleroză şi prezenţa calcificărilor. Procesul de scleroză pancreatică şi peripancreatică interesează coledocul (stenoza porţiunii retro- şi intrapancreatice), vena splenică (hipertensiune portală sectorială) şi vasele limfatice retropancreatice. Dilatarea Wirsungului se acompaniază de dilatarea colateralelor sale, iar prezenţa stenozelor canalare realizează veritabile chiste intrapancreatice. În canalele pancreatice dilatate sînt prezente precipitate proteice (Sarles, 1965) şi calculi cu suprafaţa neregulată şi dimensiuni variabile.

Prezenţa chistelor este obişnuită, rezultînd fie din stenozele canalare, fiind situate intrapancreatic şi avînd dimensiuni mici (chiste de retenţie) sau realizînd aspecte de veritabile pseudochiste cu extensie peripancreatică.

V.2. MODIFICĂRILE HISTOLOGICE

În general leziunile histologice au distribuţie lobulară, lobuli afectaţi, alternînd cu lobuli normali.

Fibroza este trăsătura fundamentală cu distribuţie mai curînd perilobulară decît intralobulară. Fibroza intralobulară este mai severă la periferia lobulului, iar ţesutul conjunctiv invadează lobulul şi înlocuieşte acinii sau grupele de acini (fig. 2). Fibroza este densă, hipocelulară şi slab vascularizată.

Modificările parenchimatoase interesează toate structurile lobulului, determinînd atrofia, dezorganizarea şi înlocuirea cu ţesut conjunctiv fibros. Celulele acinare suferă modificări distrofice. Procesul de dilatare concomitentă a acinilor şi canaliculelor intercalate şi intralobulare cu apariţia de structuri „duct-like" este cunoscut sub termenul de „dediferenţiere canaliculară" (Bockman şi colab., 1985) sau de hiperplazie ductulară (Edmondson şi colab., 1949).

Leziunile sistemului canalar se caracterizează prin atrofie celulară, rar cu modificări hiperplazice, metaplazie mucipară sau malpighiană a epiteliului sau pierderea celulelor epiteliale de înveliş (Sarles şi colab., 1977). Procesul inflamator şi de fibroză periductală (fig. 3) duce la apariţia stenozelor sau obstrucţiei canalare şi a chistelor de retenţie. În lumenul canalar sînt pre-

Scanned with OKEN Scanner

zente precipitate proteice, cristale de carbonați de calciu, microcalculi sau calculi.

Leziunile nervoase sînt constante: edemul tecii perineurale, infiltrat limfocitar perineural, prezența de celule inflamatoare în ganglionii simpatici și penetrarea procesului de scleroză în trunchiurile nervoase (Martin și colab., 1965, 1969).

Modificările vasculare constau în hipertrofia sau fibroza mediei și îngroșarea intimei, fiind considerate secundare procesului inflamator pancreatic.

În funcție de predominanța leziunilor se utilizează termenii descriptivi de pancreatită cronică cu necroză focală, cu fibroză difuză sau segmentară și cu/sau fără calcificări.

În puseele de acutizare se produce edem și necroză.

Insulele Langerhans își conservă mult timp structura, contrastînd cu alterațiile severe ale pancreasului exocrin. În cazurile avansate, fibroza extensivă, mutilantă determină și distrucția țesutului insular.

V.3. MODIFICĂRILE INFRASTRUCTURALE

Structura normală. Unitatea structurală a pancreasului exocrin este reprezentată de acinii pancreatici, alcătuiți dintr-un strat de celule piramidale care conturează lumenul centroacinar. Acinii sînt delimitați de o lamină bazală, care învelește membrana plasmatică bazală a celulelor acinare și care conține laminină și colagen tip IV (fig. 4a). Lumenul acinar este delimitat de polul apical al celulelor exocrine propriu-zise sau de celulele centroacinare, sărace în organite celulare și cu slabă electronodensitate (fig. 4b). Celulele acinare sînt polarizate funcțional, regiunea infra- și paranucleară fiind bogată în reticul endoplasmatic rugos (RER), iar în regiunea supranucleară, spre polul apical, domină complexul Golgi și granulele de zimogen (fig. 4a). Granulele mature de zimogen electronodense sînt situate în regiunea apicală a celulelor acinare și se acumulează sub membrana plasmatică dotată cu microvili. Descărcarea produsului de secreție în lumenul acinar se face printr-un proces de exocitoză.

În zona centroacinară se individualizează un tip distinct de celule, descrise de Tasso (1967), caracterizate printr-o abundență neobișnuită de mitocondrii (fig. 4c) care ocupă aproape întreaga arie citoplasmatică celulară. Dimensiunile lor sînt inferioare celor ale celulelor acinare, matricea clară și cristele au dispoziție transversală regulată.

Inuslele Langerhans au structură cunoscută, cu cele trei tipuri celulare, dominînd celulele β cu repartiție centroinsulară, în timp ce celulele A sînt mult mai rare și dispuse la periferia insulelor (fig. 4d). Recunoașterea este facilitată datorită dimensiunilor granulelor și aspectului produsului de secreție (Bloom și Fawcett, 1975).

Modificările infrastructurale în pancreatita cronică

Pancreatita cronică ușoară. Structura acinară este păstrată, dar aspectul celular este variabil datorită repartizării neregulate a leziunilor. Se pot identifica celule acinare cu RER abundent, cu dispoziție bazală și cu numeroase granule de zimogen repartizate apical (fig. 5a) sau, dimpotrivă, celule acinare bogate în RER dar foarte sărace în granule de zimogen (fig. 5b). Apar mici focare de liză celulară. Mitocondriile sînt balonizate. Lumenul acinar are o electronodensitate crescută, posibil datorită eliberării produsului de secreție în lumen. Insulele Langerhans nu prezintă modificări semnificative.

Pancreatita cronică moderată. Progresiunea procesului de fibroză se traduce prin îngroșarea învelișului con-

Scanned with OKEN Scanner

junctiv care înconjoară acinii pancreatici (fig. 6a)). O trăsătură cvasiconstantă o constituie generalizarea dilatării sistemului RER (fig. 6a), uneori cu aspect de vacuolizare, și apariția de focare de liză. Modificările RER se asociază cu o scădere considerabilă a numărului granulelor de zimogen (fig. 6a), uneori cu repartiție predominantă în regiunea bazală, denotînd o inversare a polarității secretorii. Complexul Golgi este modificat, cu dilatări ale cavităților vacuolare (fig. 6b), iar nucleii prezintă o dilatare a spațiilor intermembranare și o tendință de picnozare. În toate celulele, mitocondriile sînt balonizate, cu scăderea densității matricei mitocondriale și dezorganizarea sau dispariția cristelor, iar în citoplasmă sînt prezenți numeroși lizozomi.

Pancreatita cronică severă. Modificarea constantă o constituie proliferarea masivă de țesut conjunctiv, nu numai periacinar (fig. 7a) dar și intraacinar, disociind celulele (fig. 7b). Infrastructura celulară este profund modificată, celulele sînt sărace în organite, pe cale de dezintegrare. Modificările insulare sînt constante.

Scanned with OKEN Scanner

VI. TABLOUL CLINIC

Simptomele cardinale ale pancreatitei cronice sînt: durerea, manifestările sindromului malabsorbtiv și diabetul zaharat, iar aspectul clinic variabil se explică prin prezența, uneori intricată, a trei factori: puseele de pancreatită acută sau subacută, grefate pe fondul cronic al bolii, mai ales în primii ani de evoluție, răsunetul pancreatitei asupra organelor vecine (în principal prin complicații) și distrucția progresivă a parenchimului pancreatic cu apariția manifestărilor de insuficiență exo- și endocrină.

VI.1. DUREREA

VI.1.1. CARACTERELE DURERII

Durerea este simptomul major al pancreatitei cronice, dar absența ei nu exclude boala. Sediul durerii este mai frecvent epigastric, dar ea poate fi localizată și în hipocondrul stîng sau drept, periombilical sau în regiunea subombilicală. Iradierea caracteristică se face de-a lungul rebordului costal stîng dar și interscapulo-vertebral sau în regiunea lombară. Este sugestivă iradierea posterioară, transfixiantă, la nivelul vertebrelor D_{10-12}. Durerea are caracter continuu, ceea ce o individualizează de colicile viscerale, și durată, în general, de peste 24 de ore, ceea ce o deosebește de colica biliară; „durerea pancreatică se măsoară în zile, cea biliară în ore" (Cattel și Warren, 1953). Aproximativ 50% dintre subiecții cu pancreatită cronică alcoolică, au durere de tip cronic, cvasicontinuă, în timp ce restul pot avea dureri intermitente, cu lungi episoade nedureroase. Pe casuistica noastră a dominat durerea continuă sau fondul continuu cu exacerbări, explicate în cadrul puseelor acute sau subacute de pancreatită (tabelul X).

Tabelul X

Caracterul durerii în pancreatita cronică ($n = 100$)

Tipul durerii	%
Continuă	35
Continuă cu exacerbări	25
Paroxistică	25
Absentă	15

Intensitatea este mare, dar nu dramatică, ca în pancreatita acută, și contrastează cu absența modificărilor obiective abdominale. Adesea intensitatea durerii impune adoptarea de poziții antalgice (decubit lateral drept sau stîng, poziție genupectorală) sau necesită administrare de antialgice.

Un element important în analiza durerii este relația cu alimentația și, în principal, consumul de alcool. Durerea începe, în general, după 12—48 ore de la întreruperea consumului de alcool („the afternoon after the night before" — Marks și colab., 1968). La subiecții care au devenit abstinenți, consumul ocazional, episodic, poate fi urmat de declanșarea unei crize dureroase. Succesiunea manifestărilor clinice deosebește durerea pancreatică de cea din

gastrita etilică, în care greața și vărsăturile sînt simptome inaugurale, la care se adaugă ulterior durerea (DiMagno și Clain, 1986).

Posibilitatea evoluției nedureroase a pancreatitei se întîlnește atît la alcoolici (16%) cît și în pancreatita cronică neindusă de alcool (20%), mai ales la subiecții în vîrstă (Bartholomew și Comfort, 1956).

VI.1.2. MECANISMUL FIZIOPATOLOGIC AL DURERII

Mecanismele durerii pancreatice sînt insuficient precizate. Se discută rolul inflamației cronice și fibrozei perineurale, procesului inflamator peripancreatic, dezvoltării pseudochistelor, a creșterii presiunii intracanalare, a receptorilor pentru opiacee, efectul CCK, VIP sau a altor peptide gastrointestinale asupra joncțiunilor sinaptice și secreției (Bank, 1987).

Se consideră că menținerea capacității secretorii pancreatice determină creșterea presiunii intraductale, datorită obstrucției căilor de excreție prin stricturi și calculi intraductali, fiind principalul factor generator de durere. Această ipoteză se sprijină pe constatarea că durerea diminuă sau dispare paralel cu instalarea insuficienței exocrine pancreatice, scăderea debitului secretor diminuînd presiunea intracanalară (Borman și colab., 1980). Estomparea sindromului dureros se corelează cu scăderea debitului de chimotripsină fecală, instalarea diabetului și apariția altor semne de insuficiență pancreatică (Amman și colab., 1964). La subiecți cu o reducere mai mare de 90% din capacitatea funcțională, durerea este rară. Determinări directe evidențiază că, în timp ce la subiecții normali presiunea intraductală este în medie de 7 mm Hg (Ebbehøj și colab., 1984), în pancreatita cronică, ea crește peste 40 mm Hg (Madsen și Winkler, 1982).

VI.2. SINDROMUL MALABSORBTIV

În evoluția naturală a pancreatitei cronice, scăderea rezervei funcționale pancreatice duce în timp la instalarea sindromului malabsorbtiv, manifestat prin steatoree, azotoree, creatoree, pierdere ponderală și modificări biologice corespunzătoare: hipoproteinemie, hipoalbuminemie, carențe vitaminice (fig. 8). Datorită importantei rezerve funcționale pancreatice, manifestările malabsorbtive nu apar decît după o reducere de mai mult de 90% a secreției enzimatice pancreatice (DiMagno și colab., 1973). Din punct de vedere cronologic, insuficiența exocrină pancreatică manifestă se instalează după aproximativ 10—20 de ani de evoluție a pancreatitei, iar deficitul de lipază și steatoreea preced deficitul de tripsină și azotoreea.

VI.2.1. PIERDEREA PONDERALĂ

Este o manifestare comună, la realizarea deficitului ponderal contribuind, alături de maldigestie, limitarea aportului alimentar, datorită durerii și inapetenței, intoleranțele alimentare, restricțiile alimentare de cauză iatrogenă și eventual, diabetul zaharat consumptiv.

VI.2.2. STEATOREEA

Reprezintă cea mai importantă manifestare malabsorbtivă în pancreatita cronică și se traduce prin apariția de scaune steatoreice tipice, cu adevărate „lacuri de grăsimi", contribuind, în bu-

Scanned with OKEN Scanner

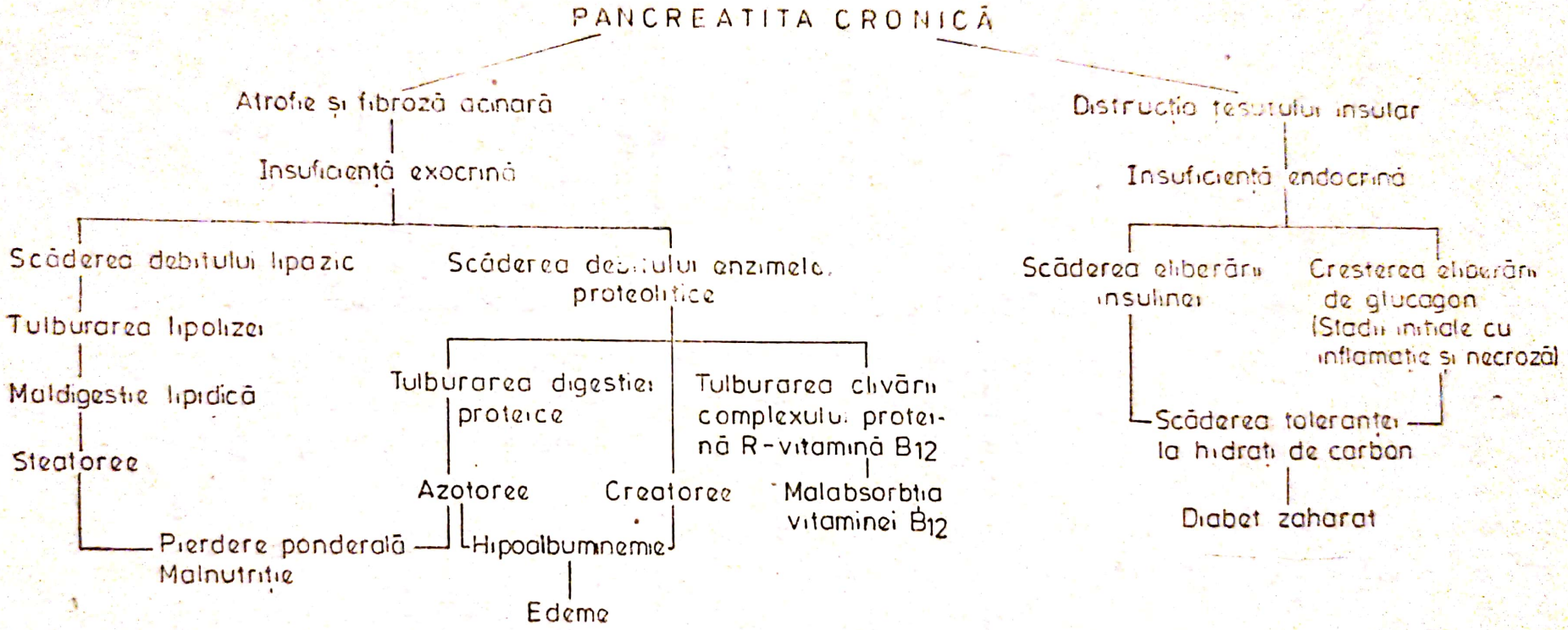


Fig. 8. **Fiziopatologia sindromului malabsorbtiv în pancreatita cronică (modificat, după N. J. Greenberger).**

nă parte, la deficitul balanței energetice.

Steatoreea se produce prin mecanisme patogenetice multiple: scăderea debitului lipazic sub 10% din valoarea normală (o scădere între 2—10% se însoțește de steatoree moderată, sub 25 g/24 h, iar între 0 și 2% de steatoree masivă — 25—80 g/24 h); scăderea pH-ului duodenal, cu modificarea coordonatelor optime de activitate a enzimelor lipolitice și precipitarea acizilor biliari din soluție la pH-ul duodenal acid, cu reducerea fazei de formare micelară (DiMagno și colab., 1975; Regan și colab., 1979).

Deficitul de lipază este compensat parțial prin conservarea activității lipolitice nepancreatice (lipaza lingual și gastrică) care permite o utilizare de pînă la 50% a grăsimilor alimentare, în absența unei activități lipazice pancreatice măsurabile (Abrams și colab., 1987). Cercetări mai recente subliniază rolul predominant al deficitului de colipază față de lipază (Gaskin și colab., 1982, 1984).

Inactivarea enzimelor pancreatice la pH-ul acid are cea mai solidă argumentație. Majoritatea proceselor secvențiale implicate în digestia lipidelor sînt pH-dependente. În pancreatita cronică, insuficiența exocrină pancreatică se manifestă, alături de scăderea debitului enzimatic, și prin scăderea concentrației și debitului de bicarbonat, ceea ce are ca rezultat incapacitatea sucului pancreatic de a neutraliza chimul gastric acid care pătrunde în duoden. pH-ul duodenal este condiționat de secreția gastrică și rata evacuării stomacului. Amploarea scăderii pH-ului este în funcție de cauza pancreatitei cronice. În pancreatita cronică etilică, însoțită de gastropatia alcoolică, cu scăderea masei celulare parietale, scăderea pH-ului este mai redusă. În schimb, în pancreatita cronică idiopatică și în fibroza chistică, chimismul gastric este păstrat sau chiar crescut (Cox și colab., 1982). Răspunsul secretor al stomacului este influențat și de scăderea fazei intestinale a secreției gastrice și creșterea concentrației hormonilor intestinali circulanți cu efect „entero-gastron-like" (DiMagno și Clain, 1986).

În pancreatita cronică se semnalează o rată precipitată a evacuării gastrice a prînzului lichid (Long și Weiss, 1974), ceea ce ar favoriza invadarea duodenului de chimul gastric acid. Cercetările prin tehnica prînzului solid nu arată totuși modificări semnificative față de lotul de control. Scăderea maximă a pH-ului duodenal se înregistrează în perioada postprandială tardivă și amploarea fenomenului are importanță pentru adaptarea terapiei substitutive cu fermenți pancreatici.

Defectul de formare micelară se produce prin acțiunea combinată a scăderii pH-ului duodenal, cu precipitarea consecutivă a sărurilor biliare (Regan și colab., 1979), legarea sărurilor biliare de resturile alimentare nedigerate, datorită deficitului pancreatic enzimatic și creșterea excreției lor fecale (Dutta și colab., 1986).

Volumul relativ redus al scaunelor la bolnavii cu pancreatită cronică față de cei cu enteroterapie glutenică se datorește mecanismului patogenetic diferit în producerea steatoreei. În timp ce în pancreatita cronică, steatoreea reflectă o tulburare de digestie, în enteropatia glutenică ea se datorește în principal tulburării de absorbție. Acizii grași liberi în exces din enteropatia glutenică sînt hidroxilați sub acțiunea bacteriană la nivelul colonului, formînd acizi grași hidroxilați cu lanț mediu care au efect secretagog (Soong și colab., 1971, 1972).

VI.2.3. AZOTOREEA

Corespunzînd unei pierderi fecale de azot de peste 2 g/24 h, se produce, de asemenea, la o scădere de sub 10% a

Scanned with OKEN Scanner

debitului de tripsină. Corespondentul coprologic este creatoreea. Spre deosebire de steatoree, care se accentuează prin creșterea aportului lipidic alimentar, toleranța față de proteine este mai bună, la un aport crescut se înregistrează un procentaj mai bun de utilizare, fără simptome adiționale.

Deficitul proteazic este suplinit parțial prin activitatea pepsinei gastrice și a bacteriilor intestinale, ceea ce face ca și în condițiile pancreatectomiei totale să se înregistreze un indice de utilizare a proteinelor ingerate de 40% (Soergel, 1983).

VI.2.4. MALABSORBȚIA HIDRAȚILOR DE CARBON

Este în prezent ușor de evidențiat prin aplicarea testelor expiratorii cu hidrogen (Mackie și colab., 1981). Ea este prezentă, dar mai puțin exprimată, datorită conservării mai îndelungate a activității amilazei pancreatice și faptului că pentru apariția manifestă a tulburărilor de digestie a amidonului este necesară o reducere de mai mult de 97% din debitul pancreatic de amilază (Fogel și Gray, 1973).

VI.2.5. MALABSORBȚIA VITAMINICA

În principal, malabsorbția este manifestă la nivelul vitaminelor liposolubile, fără a avea amploarea celei din enteropatia glutenică. (Dutta și colab., 1982). Malabsorbția vitaminei D_3, asociată cu pierderea fecală de calciu, explică osteopatia, tradusă prin demineralizare osoasă, precum și hipocalcemia și spasmofilia. Se produce, de asemenea, deficitul de vitamină E, A și K, uneori asociat cu hipoprotrombinemie și tulburări de coagulare. Malabsorbția vitaminei A are ca expresie hemeralopia, iar asocierea deficitului de zinc explică retinopatia nediabetică a pancreatitelor (Toskes și colab., 1979).

Malabsorbția vitaminei B_{12} este mai curînd o constatare de laborator, în general fără expresie clinică, datorită stocurilor mari de vitamină și tratamentului răspîndit cu enzime pancreatice. Malabsorbția vitaminei B_{12} este de fapt un eveniment care se produce intraluminal și constă în tulburarea de eliberare a vitaminei din complexul B_{12}-proteina R (factor de legare nonintrinsec, prezent în salivă, suc gastric și bilă) datorită deficitului activității proteazice pancreatice (Allen și colab., 1978). Menținerea complexului vitamină B_{12}-proteină R, împiedică realizarea complexului absorbabil vitamină B_{12}-factor intrinsec și explică deficitul vitaminic. Evidențierea malabsorbției vitaminei B_{12} se realizează prin testul Schilling dublu (Brugge și colab., 1980).

VI.2.6. HIPEROXALURIA

Este direct proporțională cu gradul steatoreei și este influențată favorabil de restricția lipidică (Stauffer și colab., 1977). Lipidele leagă calciul, împiedicînd formarea oxalatului de calciu și favorizînd menținerea unei concentrații crescute de oxalat de sodiu mai ușor resorbabil. Este posibil de asemenea să se producă o augmentare a absorbției de oxalat datorită unei creșteri a permeabilității mucoasei colonului sub acțiunea acizilor grași hidroxilați (Dobbins și Binder, 1976).

VI.3. DIABETUL ZAHARAT

VI.3.1. MANIFESTARI CLINICE

Diabetul zaharat poate fi privit atît ca o manifestare cu valoare diagnostică, cît și ca o complicație apărută în

Scanned with OKEN Scanner

cursul evoluției pancreatitei cronice. Se apreciază că diabetul asociat pancreatitei cronice reprezintă 0,3% din totalul subiecților cu diabet zaharat, în ariile geografice cu etilism pînă la 1% (Bank și colab., 1975), iar în țările tropicale 20—30% (Gee Varghese, 1968). În pancreatita cronică, diabetul zaharat manifest se întîlnește între 34% (Howard și Jordan, 1960) și 45% din cazuri (Marks și Bank, 1963).

Frecvența cu care se întîlnește diabetul în pancreatita cronică depinde de tipul etiologic al pancreatitei și de durata evoluției bolii. În pancreatita cronică alcoolică, diabetul se instalează mai precoce (Amman și colab., 1987). În general, incidența diabetului crește pe măsura vechimii bolii, de la o cifră de 2% la debut la 54% după o evoluție de 20 de ani. Pe statistica noastră am întîlnit diabetul zaharat, asociat pancreatitei, în 17% din cazuri și modificarea toleranței la glucoză în 12%.

Analiza pancreatitelor cronice în funcție de prezența sau absența calcificărilor evidențiază predominanța netă a tulburărilor de glicoreglare în pancreatita cronică calcificată (tabelul XI)

Tabelul XI

Tulburările de glicoreglare în pancreatita cronică (după Bank și colab., 1975)

Tulburări de glicoreglare	Pancreatită cronică	
	Calcificată %	Necalcificată %
Diabet manifest	70	30
Curbă de toleranță la glucoză diabetică	20	20
Toleranță la glucoză normală, rezervă insulinică scăzută	8	25
Total	98	75

Tulburările homeostaziei glicemice în pancreatita cronică se pot întîlni în mai multe împrejurări: diabet zaharat tranzitor instalat în timpul atacului acut și care dispare odată cu vindecarea; diabet zaharat instalat în trepte succesive prin evoluția recurentă a pancreatitei cronice; apariția după o evoluție de 10—20 de ani a pancreatitei cronice la mare distanță de ultimul puseu dureros, secvența dureri abdominale în istoricul îndepărtat, diabet zaharat apărut după 15—20 de ani și steatoree, la 20—25 ani, fiind patognomonică; apariția diabetului ca primă manifestare a bolii; diabet diagnosticat cu ocazia unei complicații a pancreatitei (Bank și colab., 1975).

Diabetul are o evoluție stadială. Primul stadiu se caracterizează printr-o scădere a rezervelor de insulină (Ryan și colab., 1967). Stadiul al doilea reprezintă diabetul asimptomatic, diagnosticat prin modificarea toleranței la glucoză, urmat de stadiul diabetului manifest.

Manifestările clinice sînt cele clasice, dominate de o pierdere ponderală rapidă, exprimată și foarte dificil de recuperat.

Cetoacidoza și coma diabetică sînt rare, posibil datorită scăderii depozitelor lipidice prin malnutriție. Coma este mai curînd hiperosmolară decît cetoacidozică (Bank, 1981). Complicațiile vasculare sînt de asemenea rare. Retinopatia diabetică se întîlnește la 7% dintre subiecții cu diabet zaharat asociat pancreatitei față de 30% în boala diabetică (Sevel și colab., 1971). În schimb, neuropatia este frecventă, la patogeneza sa contribuind, pe lîngă diabetul zaharat, alcoolismul și malnutriția (Bank și Marks, 1973). O complicație redutabilă o reprezintă hipoglicemia, atît spontană, cît și în legătură cu tratamentul cu insulină sau hipoglicemiante orale. Hipoglicemia, care reprezintă uneori o complicație letală, are condiționări multiple: aportul caloric

Scanned with OKEN Scanner

insuficient sau neregulat datorită etilismului, tulburările de absorbție în legătură cu etilismul și prezența steatoreei, eliberarea inadecvată a insulinei, scăderea rezervelor hepatice de glicogen și a glucagonemiei (Bank, 1986). Instabilitatea diabetului și tendința la reacții hipoglicemice fac deosebit de dificil controlul adecvat al bolii.

VI.3.2. FIZIOPATOLOGIE

Pancreasul este un organ complex cu o dublă funcționalitate exo- și endocrină. Cercetările morfologice, care evidențiază strînsele legături între celulele exo- și endocrine, ca și existența unor relații vasculare de tip capilarizare portală între insule și celulele acinare sugerează existența unei interdependențe între pancreasul exocrin și cel endocrin.

Celulele acinare prezintă receptori specifici pentru insulină (Korc și colab., 1978), insulina facilitînd transportul glucozei și sinteza proteică la nivelul celulelor acinare, avînd o acțiune trofică asupra pancreasului exocrin și potențînd acțiunea CCK asupra secreției enzimatice (Kanno și Saito, 1976). În diabetul juvenil insulinodependent, fără suferință pancreatică manifestă clinic, se semnalează o diminuare a funcției exocrine pancreatice (Kamaryt și colab., 1978), care este pusă în legătură cu pierderea efectului stimulant al insulinei asupra celulelor acinare pancreatice.

Pancreatita cronică, caracterizată printr-un proces inflamator-fibros progresiv, determină modificări cantitative și calitative insulare. Proliferarea țesutului conjunctiv ca rezultat al atrofiei și colapsului parenchimului exocrin determină reducerea numărului de insule, care sînt circumscrise de țesut fibros, modificarea rețelei capilare sinusoidale cu fibroză perisinusoidală, fragmentarea insulelor în lobuli. Uneori, se semnalează prezența nesidioblastozei (neoformare de țesut endocrin prin proliferare ductuloinsulară). Ca rezultat al acestor modificări, numărul de celule betainsulare este redus cu peste 60%. Modificările calitative constau în reducerea răspunsului celulelor β-insulare la stimulul glicemic, datorită tulburării difuziunii perisinusoidale prin procesul de fibroză, pierderea efectului trofic al celulelor acinare asupra insulelor datorită distrucției parenchimatoase și tulburării circulației locale (Klöppel și colab., 1978).

Încărcarea orală cu glucoză este incapabilă să discrimineze între subiecții cu pancreatită cu tulburări ușoare/moderate și fără tulburări ale homeostaziei glicemice. Scăderea rezervei insulare poate fi pusă în evidență prin determinări radioimunologice (Descos și colab., 1973). Discriminarea cea mai bună se realizează prin determinarea insulinemiei după stimularea maximală combinată a celulelor β-insulare cu glucoză, tolbutamid și glucagon, calculul indicelui insulinogen (Seltzer și colab., 1967) și a indicelui C-peptidic (Domschke și colab., 1985).

Cercetările paralele ale funcției exo- și endocrine pancreatice relevă o corelație strînsă între reducerea funcției acinare exocrine și scăderea rezervei β-celulare. Subiecții cu pancreatită cronică și diabet zaharat manifest au o scădere mai exprimată a debitului proteazic, iar la cei fără diabet manifest, dar cu reducerea debitului proteazic, există o scădere a capacității de rezervă endocrină. Se apreciază că diabetul zaharat pancreatic manifest apare cînd debitul proteazic pancreatic se reduce la aproximativ 10%, ceea ce înseamnă că toți subiecții cu insuficiență pancreatică severă și steatoree prezintă și diabet zaharat (Domschke și colab., 1985).

Scăderea progresivă a rezervei β-celulare în diabetul pancreatic explică în

Scanned with OKEN Scanner

parte absența cetoacidozei, fiind vorba despre un diabet care nu este total deficient în insulină (Bank, 1982).

VI.4. MODIFICĂRI OBIECTIVE

Sînt reduse la deficitul ponderal, semnele malabsorbției vitaminice, spasmofilia, rareori edem prin hipoproteinemie și manifestări asociate complicațiilor. Uneori, se constată o sensibilitate în punctul Mallet-Guy sub rebordul costal stîng, corespunzător proiecției cozii pancreasului (Stanciu, 1979).

VI.5. PARTICULARITĂȚI ALE SIMPTOMATOLOGIEI IN FUNCȚIE DE ETIOLOGIE

VI.5.1. PANCREATITA CRONICA INDUSA DE ALCOOL

Este caracterizată clinic prin prezența în stadiile incipiente a unor episoade recurente de pancreatită. Debutul este dureros la peste 95% dintre subiecți, durerea fiind absentă doar la 4,9% (Ammann și colab., 1987). Raportul cronologic dintre consumul de alcool și simptomatologia dureroasă depinde de profilul consumului.

În evoluția bolii, paralel cu instalarea insuficienței exocrine pancreatice, simptomatologia dureroasă se șterge, putîndu-se vorbi despre o „pancreatită cronică secundar nedureroasă" (Ammann și colab., 1987, Hakayama și colab, 1989). Insuficiența exocrină pancreatică manifestată prin steatoree precede instalarea diabetului zaharat în unele studii (Ammann și colab., 1984), în altele, diabetul zaharat instalîndu-se cu 2—10 ani înaintea steatoreei (Marks și Bank, 1985).)

Complicațiile care necesită intervenții chirurgicale sînt mai frecvente.

VI.5.2. PANCREATITA CRONICA NEINDUSA DE ALCOOL

Formează un cadru mai heterogen (pancreatita cronică idiopatică juvenilă, senilă sau de cauze diferite). Durerea este absentă în 54% din cazuri, în principal în forma senilă. În formele dureroase, boala poate lua o evoluție secundar nedureroasă, în ciuda conservării funcției exocrine pancreatice (Ammann și colab., 1981). Diabetul apare tardiv, după instalarea insuficienței exocrine pancreatice; mai mult de 50% dintre subiecții cu insuficiență exocrină marcată nu prezintă diabet după o evoluție de 8—10 ani.

Rata complicațiilor este semnificativ mai mică și nu depășește 20% din cazuri.

Deși trăsăturile fundamentale ale celor două cadre nosologice, constînd în incidența mare a calcificărilor și evoluția progresivă spre insuficiență exo- și endocrină sînt asemănătoare, există totuși și deosebiri marcate (tabelul XII)

VI.5.3. PANCREATITA CRONICA TROPICALA

Este descrisă clasic ca fiind o afecțiune pancreatică caracterizată prin „dureri abdominale recurente care survin la vîrsta copilăriei, diabet zaharat în jurul vîrstei pubertății și moarte în floarea vieții" (Gee Varghese, 1968).

Boala predomină la sexul masculin, raportul fiind cuprins între 1,6/1 în India și 5/1 în Congo (Pitchumoni, 1984). Aglomerarea familială a bolii nu se explică printr-un factor genetic, ci prin expunerea mai multor membri ai familiei la aceiași factori etiologici.

Tabloul clinic este dominat de durere, care, în mai mult de jumătate dintre cazuri, debutează în primele două decade de viață. Numai 6% dintre pancreatitele tropicale evoluează fără du-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XII

Particularităţi ale pancreatitelor în funcţie de etiologie
(Bank, 1987, după Ammann şi colab., 1987)

	Pancreatita indusă de alcool %	Pancreatita neindusă de alcool %
Sex masculin	91	81
Calcificări	85	77
Steatoree	48	52
Evoluţie progresivă	+	+
Progresiune spre insuficienţă exocrină	80 (4 ani)	80 (8—10 ani)
Absenţa durerii	5	54
Insuficienţa exocrină precede calcificările	23	5
Steatoreea precede diabetul	58	80
Raport diabet—insuficienţă exocrină	70 (6 ani)	30 (6 ani)
Calcificări raportate la insuficienţa exocrină	80	60
Absenţa durerii în prezenţa funcţiei endocrine conservate	—	30
Necesităţi chirurgicale	47	20
Cancer pancreatic	0,5	6
Mortalitate	41	49

rere. Durerea se localizează, de obicei, în epigastru, este severă şi survine sub formă de atacuri dureroase recurente cu durată de ore sau zile, fiind accentuată de alimentaţie. Intensitatea durerii obligă la adoptarea de poziţii antalgice, administrarea de antialgice sau efectuarea de intervenţii chirurgicale.

Diabetul zaharat poate deveni manifest la cîţiva ani după instalarea sindromului dureros, se poate instala concomitent cu pancreatalgiile sau poate fi prima manifestare a bolii. În 72% din cazuri survine înaintea vîrstei de 30 de ani (Gee Varghese şi Pitchumoni, 1966). Diabetul este labil, cu mari fluctuaţii ale glicemiei, marcat de episoade hipoglicemice. Arareori este insusulinorezistent. Cetoacidoza diabetică este rară. Complicaţiile diabetului sînt în raport cu durata evoluţiei sale. Retinopatia diabetică este frecventă, mai ales la diabetul necontrolat. Neuropatia (senzorială pură, mixtă sau autonomă) este frecventă (Rey, 1970). Complicaţiile renale constau în prezenţa nefropatiei diabetice şi infecţiilor urinare. Sînt frecvente complicaţiile infecţioase. Manifestările hepatice sînt foarte variate, de la steatoză, la infiltraţia cu glicogen sau ciroza hepatică. Stenoza şi compresiunea căii biliare principale sînt complicaţii rare.

Examenul obiectiv evidenţiază emaciere extremă, culoare cianotică a buzelor, hipertrofie parotidiană bilaterală şi distensie abdominală.

Scanned with OKEN Scanner

VII. DIAGNOSTIC POZITIV

VII.1. DIAGNOSTICUL CLINIC

Diagnosticul de pancreatită cronică este sugerat de prezența durerii cu caracter pancreatic, survenită în circumstanțele etiologice cunoscute, la care se adaugă steatoreea și diabetul zaharat.

Întrucît nici unul dintre elementele clinice nu sînt caracteristice, diagnosticul impune asocierea metodelor de diagnostic morfologic și funcțional.

VII.2. METODE IMAGISTICE

VII.2.1. EXAMENUL RADIOLOGIC

Explorarea radiologică în pancreatita cronică este un gest de rutină dar cu performanță diagnostică redusă. Semnele radiologice depind de momentul evolutiv în care este surprinsă boala (tabelul XIII)

Tabelul XIII

Modificări radiologice în pancreatita cronică (după DiMagno și Clain, 1986)

	Radiografie	
	Toracică	Abdominală
Modificări primare		
Calcificări pancreatice		+
Modificări secundare*		
Ansă santinelă		+
Colon „amputat"		+
Calcificări medulare	+	+
Necroză aseptică	+	+
Pleurezie	+	

* Evidențiate în pancreatita cronică care a prezentat pusee acute

Principalul semn radiologic cvasipatognomic este reprezentat de calcificările pancreatice evidențiate pe radiografia abdominală pe gol (fig. 9), avînd o frecvență cuprinsă între 24—76% din cazuri (Clement, 1967; Read și colab., 1976), localizate sau extinse, cu dispoziție, de obicei, longitudinală, ductală, de calibru variabil. Depunerea de calciu se poate produce și în peretele unui pseudochist sau chiar la nivelul unui carcinom pancreatic. Aspectul radiologic al calculilor poate sugera o pancreatită ereditară („iris-like"). Modificările osoase, cu calcificări intramedulare și necroza capului femural pot fi întîlnite în 5% din cazuri (Bank, 1986).

Procesele inflamator-hipertrofice pancreatice și difuziunea inflamației în aria peripancreatică determină modificări la nivelul tractului gastrointestinal: lărgirea spațiului retrogastric amprentarea marii curburi a stomacului lărgirea cadrului duodenal, coborîrea joncțiunii duodeno-jejunale, dar sînt lipsite de specificitate, fiind întîlnite și în cancerul pancreatic.

Duodenografia hipotonă evidențiază ștergerea desenului mucos la nivelul marginii interne a porțiunii descendente a duodenului, iar în cazul exacerbărilor acute aspect spiculiform al mucoasei și „amprente digitale" la nivelul bulbului.

În funcție de localizarea și dimensiunile pseudochistelor se produce deplasarea anterioară a stomacului, compresiunea duodenului sau deplasarea și compresiunea extrinsecă a colonului transvers.

Scanned with OKEN Scanner

Avînd în vedere lipsa de specificitate a modificărilor radiologice și disponibilitatea unor mijloace imagistice neinvazive, ponderea radiologiei în diagnosticul pancreatitei cronice este în scădere.

VII.2.2. ULTRASONOGRAFIA

Metodă neinvazivă, simplă, rapidă, lipsită de nocivitate pentru pacient și examinator și cu preț de cost relativ scăzut, explorarea ultrasonografică a pancreasului tinde să devină prima metodă de examinare cu intenție morfologică, integrată în majoritatea algoritmurilor actuale de diagnostic. Posibilitatea efectuării biopsiei aspirative cu ace fine, ghidată ecografic, reprezintă o achiziție majoră de diagnostic în patologia pancreasului.

Anatomia normală a pancreasului

Identificarea ecografică a pancreasului se bazează pe forma și relațiile sale anatomice cu reperele vasculare. Capul pancreasului este identificat prin raporturile sale cu vena cavă inferioară și vena portă, procesul uncinat este situat sub vasele mezenterice și cranial față de porțiunea a 3-a a duodenului, gîtul se află anterior față de confluența venei splenice și mezenterice superioare, la originea trunchiului venei porte, iar corpul și coada se situează pe un plan anterior venei splenice (fig. 10).

Dimensiunile pancreasului variază mult cu vîrsta (Weill, 1982). La copii, pancreasul are dimensiuni mai mari, în timp ce la vîrstnici se înregistrează fie o atrofie, fie o hipertrofie datorită lipomatozei. Diametrul antero-posterior măsurat la nivelul capului, corpului și cozii este de 25; 15 și respectiv 20 mm, dimensiunile maxime acceptate ca normale fiind de 3,4; 2,9 și respectiv 3,2 cm (Kurtz, 1981).

Conturul este, în general, net, dar adesea este greu de determinat, fiind o sursă de rezultate fals-pozitive în diagnosticul pancreatitei cronice.

Ecogenicitatea. Parenchimul pancreatic normal este omogen, cu o ecogenicitate egală sau ușor crescută față de cea a ficatului (Lees, 1984). Pentru organele abdominale există o scară de ecogenicitate în ordine descrescîndă: hilul renal > pancreasul ≥ ficatul > splina > parenchimul renal (Kurtz, 1981). Ecogenicitatea este dependentă de vîrstă; ea crește la vîrstnici, dar și la obezi datorită infiltrației grăsoase (Marks și colab., 1980). Trebuie menționat, de asemenea, că textura parenchimului depinde și de frecvența transductorului utilizat (Taylor, 1982).

Ductul pancreatic. Evidențierea Wirsungului este cel mai important criteriu pentru o vizualizare adecvată a pancreasului (Lees, 1984). Wirsungul apare ca o structură tubulară lipsită de ecou, delimitată de pereți ecogeni și înconjurată de parenchimul pancreatic. Deși calibrul variază cu vîrsta, se consideră că un Wirsung normal are un diametru mai mic de 2 mm (Bryan, 1982).

Semiologia ecografică a pancreatitei cronice

Examenul ecografic complet trebuie să aprecieze conturul, ecogenicitatea, dimensiunile pancreasului, prezența calcificărilor, a chistelor și modificările Wirsungului.

Conturul organului în pancreatita cronică este neregulat, boselat, datorită fibrozei care distorsionează delimitarea regulată a pancreasului. Avînd în vedere că modificarea de contur este indusă de fibroză, acest semn nu trebuie să fie acceptat decît în prezența asociată a modificării ecogenicității (Cotton și colab., 1980) (fig. 11).

Ecogenicitatea crește datorită procesului de fibroză, care însă în primele

Scanned with OKEN Scanner

stadii este periductal și localizat (Lees, 1984). Pentru pancreatita cronică are semnificație inomogenicitatea ecografică, constînd din focare puternic ecogene în interiorul parenchimului glandular, datorită fibrozei, asociate cu arii transonice, care traduc prezența chistelor.

Dimensiunile. Creșterea dimensiunilor la nivelul capului și cozii, dar cu omogenitate ecografică, nu are semnificație patologică (Otte, 1986). Se consideră patologică creșterea dimensiunilor de 1 1/2—2 ori față de valorile normale, dacă se asociază cu inomogenicitate ecografică. În pancreatita cronică severă se poate întîlni atrofia pancreasului, asociată cu creșterea ecogenicității și delimitare neregulată (Cotton și colab., 1980).

Trebuie menționat faptul că evaluarea dimensională a pancreasului este supusă unor factori subiectivi de eroare, măsurători repetate efectuate de același examinator sau de doi examinatori diferiți evidențiind lipsa de reproductibilitate a rezultatelor, deși fără a influența decisiv încadrarea în categoria normalului sau patologicului (Kolmannskog și colab., 1983).

Calcificările sînt focare puternic ecogene situate în plin parenchim, cu con de umbră, și reprezintă un semn ecografic patognomonic pentru pancreatita cronică (fig. 12).

Wirsungul. Un Wirsung anormal se caracterizează printr-un calibru mai mare de 2 mm, pereți neregulați, hiperecogeni, care traduc fibroza periductală și prin stricturi și dilatații focale. În pancreatita cronică moderată, modificările Wirsungului se limitează la creșterea ecogenicității pereților, pentru ca, în pancreatita cronică severă, să se adauge dilatarea și neregularitatea ductului. Dilatarea Wirsungului, asociată cu prezența de calculi, este considerată un semn ecografic major pentru pancreatita cronică (fig. 13). Modificările Wirsungului sînt asociate celor parenchimatoase, parenchimul adiacent fiind constant modificat prin procesul de fibroză.

Un criteriu accesoriu de diagnostic al pancreatitei cronice este urmărirea diametrului Wirsungului în cursul stimulării secreția pancreatice cu secretină 1 U/kg corp în bolus. În condiții normale, secretina determină în 10 min o creștere promptă și semnificativă a diametrului Wirsungului (Masoero și colab., 1983), în timp ce, la pacienții cu pancreatită cronică, canalul pancreatic fibros nu își modifică calibrul (tabelul XIV).

Tabelul XIV

Diametrul Wirsungului înainte și după stimulare

Lot	Diametrul Wirsungului	
	Înainte de stimulare	După stimulare
Control	2,2±0,3 mm	3,6±0,1 mm
Pancreatită cronică	5,6±1,2 mm	5,9±1 mm

Chistele. În pancreatita cronică, chistele au, în general, dimensiuni mai reduse, topografie intrapancreatică și sînt localizate preferențial la nivelul capului (Pietri și Sahel, 1982). Chistele cu dimensiuni <5 mm reprezintă canale pancreatice ectaziate și sînt relativ constante, în timp ce chistele cu dimensiuni > 10 mm denotă o severitate mai mare a pancreatitei și au o frecvență de aproximativ 10% (Lees, 1984). Ele sînt aproape totdeauna chiste de retenție. Pot fi întîlnite însă și pseudochiste, cu localizare peripancreatică, de dimensiuni mai mari, în diferite stadii de evoluție. Aspirația cu ac fin a conținutului chistului și analiza sa chimică permit un diagnostic precis (Gonzales și colab., 1976).

Căile biliare. Explorarea ecografică permite aprecierea modificărilor structurilor adiacente și în principal a căi-

Scanned with OKEN Scanner

lor biliare. Ele pot prezenta modificări de obstrucție secundară, datorită pseudochistelor cefalice, în cadrul pancreatitei cefalice hipertrofice sau datorită calcificărilor cu aceeași localizare (Otte, 1984).

Valoarea diagnostică a ecografiei în pancreatita cronică

Valoarea explorării ecografice pancreatice este încă discutată, eficiența sa fiind socotită de peste 90% de către unii autori (Weil și colab., 1979) sau negată de alții (Lawson, 1978). Discrepanțele în privința aprecierii valorii ecografiei se datoresc în mare parte lipsei unei standardizări a metodologiei de investigație și necunoașterii semiologiei ecografice în pancreatita cronică.

Pentru o apreciere corectă a modificărilor ecografice în pancreatita cronică și pentru a realiza o evaluare comparativă a valorii sale față de celelalte mijloace de explorare s-a adoptat un sistem de explorare ecografică (tabelul XV) clinică și funcțională standardizată.

Pe cazuistica noastră, frecvența cu care se întîlnesc modificările ecografice este inegală (tabelul XVI).

Valoarea diagnostică a diferitelor semne ecografice este inegală (tabelul XVII)

Valorile mari obținute pentru specificitate se explică prin compararea lotului de pancreatită cronică cu un lot de subiecți de control, fără alte afecțiuni pancreatice (pancreatita acută, cancer pancreatic), care pot avea semne ecografice comune cu pancreatita cronică.

Tabelul XV

Explorarea ecografică standardizată în pancreatita cronică
(după Malfertheiner și colab., 1984)

Parametri calitativi	Scor	Parametri cantitativi	Scor
Delimitare neregulată	1	Corp/coadă	1
Hipertrofie	2	Cap	2
Chiste		Difuz	3
— unice <2 cm	1		
>2 cm	2		
— multiple	3		
Ecogenicitate crescută	2		
Calcificări	3		
Dilatare ductală	4		
STADII Normal	0		
I	1—4		
II	5—7		
III	>7		

Pentru stabilirea locului examenului ecografic în strategia diagnosticului pancreatitei cronice este necesar să se analizeze trei aspecte: corelația clinico-ecografică; corelația dintre gradul modificărilor ecografice și al insuficienței exocrine pancreatice și analiza cauzelor care determină rezultate fals pozitive sau fals negative cu tehnica ecografică.

Analiza globală a întregului lot de pancreatite relevă o concordanță de 80% între manifestările clinice și modificările ecografice, gradul de concor-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XVI

Frecvența modificărilor ecografice în pancreatita cronică (Grigorescu și colab., 1988)

Modificări	%
Delimitare neregulată	75
Dilatație ductală	57,5
Ecogenicitate crescută	55
Hipertrofie	37,5
Calcificări	20,5
Atrofie	15
Chiste	
— unice	10
— multiple	10
Repartiție topografică	
— cap	10
— corp/coadă	20
— difuze	65
Fără modificări	5

danță fiind maxim pentru pancreatitele cronice severe. În pancreatitele ușoare/moderate, modificările clinice sînt absente în 40% din cazuri (Grigorescu și colab., 1986).

Apreciind valoarea ecografiei din punct de vedere al concordanței morfofuncționale se remarcă faptul că severitatea modificărilor ecografice crește paralel cu gravitatea bolii apreciată prin stadiul insuficienței exocrine pancreatice. În stadiul III de insuficiență funcțională pancreatică, cumulul de semne ecografice majore este maxim: dilatația ductală se întîlnește în 93,3% din cazuri, iar calcificările și atrofia în 40%. Discordanțele morfofuncționale

Tabelul XVII

Valoarea diagnostică a semnelor ecografice în pancreatita cronică

Semn ecografic	Sensibilitate nosografică %	Specificitate osografică %	Specificitate diagnostică %	Sensibilitate diagnostică %
Delimitare	75	83,3	93,3	50
Hipertrofie	37,5	100	100	32,4
Atrofie	15	100	100	26
Chiste	20	100	100	27,2
Ecogenicitate crescută	55	91,6	95,6	37,6
Calcificări	22,5	100	100	27,9
Dilatație ductală	57,5	100	100	41,4

se întîlnesc în primele stadii. În stadiul I de insuficiență funcțională, dilatația ductală este prezentă în 8,3% din cazuri iar în stadiul II se constată dilatație ductală în 61,5% și calcificări în 23% din cazuri. Se remarcă astfel că în același grup de severitate ecografică există o mare variabilitate a parametrilor secretori și, de asemenea, o mare suprapunere între comportamentul secretor al diferitelor grupe ultrasonografice (fig. 14), ceea ce împiedică o predicție corectă a modificărilor funcționale pe baza datelor ecografice și invers.

Pe cazuistica noastră, la care s-a efectuat confruntarea morfofuncțională, insuficiența funcțională evidențiată prin teste de stimulare directă a fost prezentă la 95% din cazuri, iar modificările ecografice la 87,5%. Am înregistrat rezultate fals pozitive în 16,6% din cazuri și fals negative în 12,5%, în stadiile funcționale I și II (Grigorescu și colab., 1984, 1988). Rezultatele fals pozitive se datoresc supraevaluării unor modificări lipsite de specificitate cum sînt conturul și ecogenicitatea. Șansele de a înregistra rezultate fals negative sînt mai mari în pancreatitele ușoare/moderate, dar nule în cele severe (Bolondi și colab., 1986).

Prin prisma acestor rezultate, stadializarea ecografică conform scorului

Scanned with OKEN Scanner

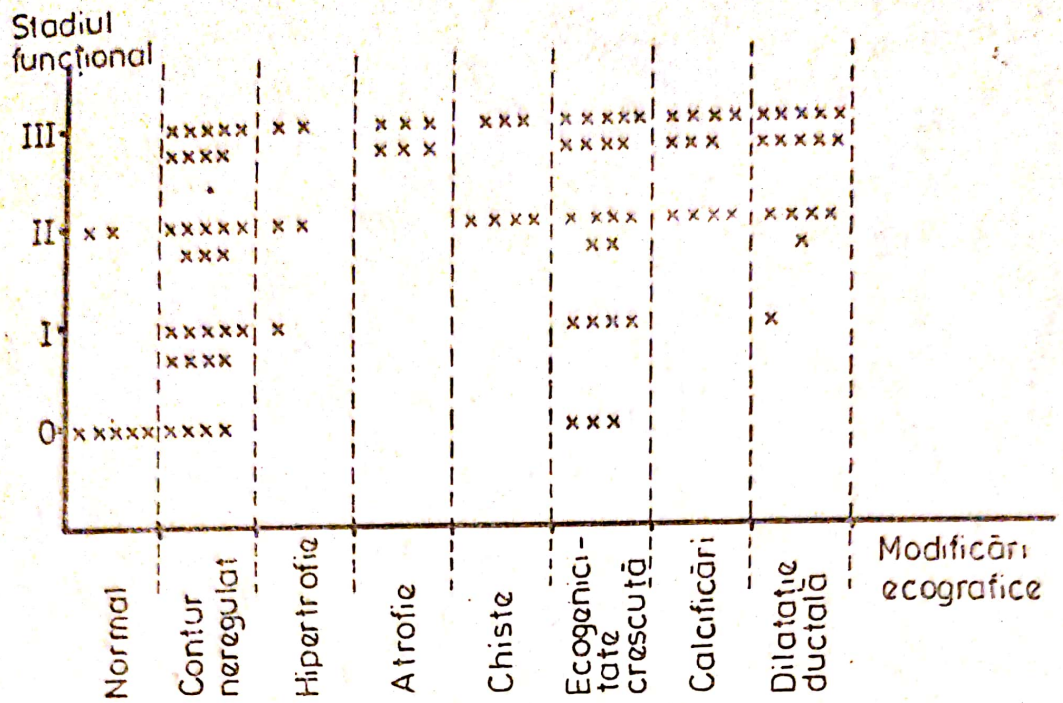


Fig. 14. Corelația dintre stadiul ecografic și cel funcțional în pancreatita cronică.

standardizat propus ni se pare dificilă și arbitrară, întrucît se constată mari diferențe față de clasa funcțională corespunzătoare, în general examenul ecografic supraevaluînd modificările morfologice prezumate prin explorarea funcțională.

Analiza critică a rezultatelor examenului ultrasonografic permite să afirmăm că o ecografie normală nu poate exclude o boală pancreatică, în timp ce o ecografie modificată nu permite extrapolări funcționale valide.

Judecată în ansamblu, ecografia pancreatică rămîne totuși o metodă utilă de diagnostic, cu înaltă sensibilitate, specificitate și eficiență (tabelul XVIII).

Tabelul XVIII

Valoarea diagnostică a ecografiei în pancreatita cronică

Sensibilitate nosografică	94,7%
Specificitate nosografică	83,3%
Specificitate diagnostică	94,5%
Sensibilitate diagnostică	66,6%
Eficiență	86,5%

De menționat că toate semnele ecografice din pancreatita cronică, cu excepția calcificărilor se pot întîlni și în alte boli: pancreatita acută, cancerul pancreatic, examinarea fiind grevată de rezultate fals pozitive. Pentru pancreatita cronică pledează hipertrofia difuză, ecogenicitatea inomogenă, dilatarea ductală neregulată, calcificările, în timp ce pentru cancer pledează hipertrofia localizată, structura hipoecoică și dilatarea regulată a Wirsungului. În prezența unui Wirsung dilatat de peste 3 mm se poate efectua, în condiții de securitate, o pancreatogramă anterogradă cu substanță de contrast, care aduce elemente diagnostice suplimentare (Cooperberg și colab., 1979).

În cazurile dubitabile arbitrarea între cancer și pancreatită se face prin puncția aspirativă cu ac fin sub ghidaj ecografic (Bolondi și colab., 1982).

Examenul ultrasonografic are o valoarea deosebită și pentru diagnosticul diferențial al pancreatitei cronice față de bolile viscerelor etajului abdominal superior (boli hepatice, biliare, leziuni

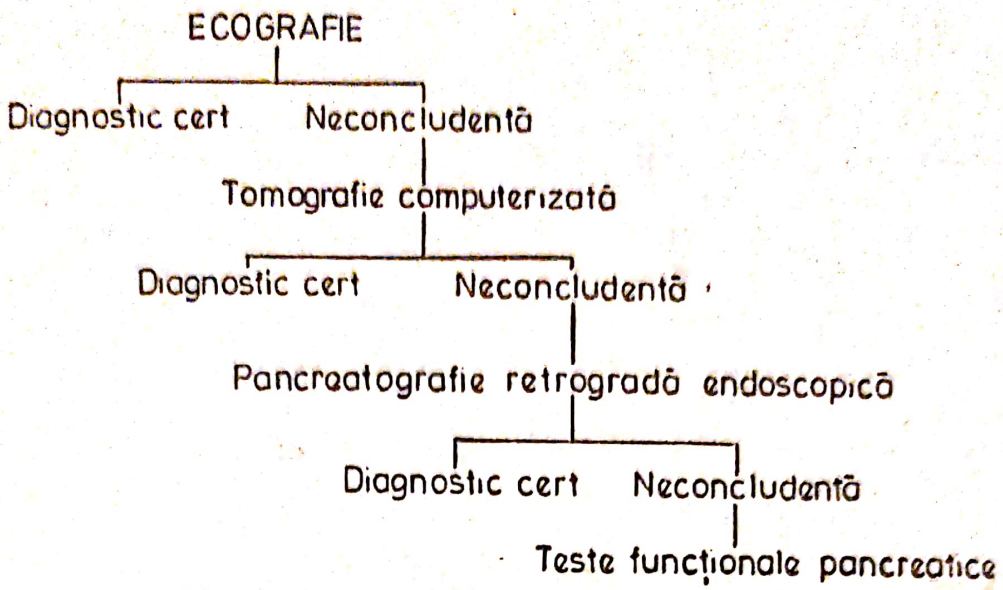


Fig. 15. Algoritm diagnostic în pancreatita cronică

retroperitoneale), pentru identificarea coexistențelor patologice și pentru evidențierea complicațiilor pancreatice: pseudochiste, abcese, ascită etc.

Se apreciază astăzi că ecografia pancreatică trebuie să fie primul test imagistic utilizat în caz de suspiciune a pancreatitei cronice. Ea poate să nu reușească din cauza unor condiții tehnice (obezitate, meteorism) în 10% din cazuri, sau să dea un diagnostic incorect în 20% din cazuri, cînd se apelează la tomografia computerizată, care reprezintă treapta următoare de investigație. Combinația ecografie-pancreatografie retrogradă endoscopică are o sensibilitate de 87% și specificitate de 77% (DiMagno și Clain, 1986). Ecografia poate fi unica examinare diagnostică în stadiile avansate, dar în mod obișnuit se integrează într-un complex de explorări morfofuncționale care permit identificarea bolii în stadiile incipiente (fig. 15).

Un rol distinct revine astăzi ecografiei intraoperatorii, nu numai pentru stabilirea diagnosticului pozitiv, ci mai cu seamă pentru decelarea unor complicații și alegerea procedeului chirurgical cel mai adecvat. Sonografia intraoperatorie face posibilă o localizare mai precisă a chistelor, a relației lor cu structurile adiacente și a gradului de maturație a peretelui chistic, putîndu-se astfel opta pentru drenajul extern în chistele imature sau cel intern în cele mature (Frey, 1978). De asemenea, ecografia intraoperatorie permite efectuarea pancreatogramei cu substanță de contrast.

VII.2.3. TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ

Anatomia normală a pancreasului

Prin topografia și densitatea spontană, pancreasul se poate diferenția ușor față de structurile limitrofe. La subiecții cu o stare de nutriție corespunzătoare, tot pancreasul, cu densitate spontană pozitivă, este „ambalat" în țesut celulo-grăsos, cu densitate negativă, deci poate fi ușor prefigurat. Cînd grăsimea dispare, în cadrul emacierii, delimitarea pancreasului, deși se face cu dificultate, este totuși posibilă. Delimitarea față de organele cavitare digestive se face prin administrarea de contrast oral (Gastrografin diluat 15‰). Se delimitează polul distal al stomacului (rapoarte cu fața ventrală a corpului și istmului), duodenul (conturează

capul pancreatic pe conturul său lateral drept și delimitează vîrful procesului uncinat) și primele anse jejunale (se pot suprapune feței ventrale și inferioare sau vîrfului cozii). Administrarea de contrast i.v. poate continua delimitarea pancreasului, prin încărcarea rapidă și precoce a țesutului glandular propriu-zis, precum și prin delimitarea unor formațiuni vasculare limitrofe. Vena splenică reprezintă totdeauna limita posterioară a segmentului corp-coadă, pachetul mezenteric (arteră-venă) este situat ventral și caudal față de istm, iar locul de formare al venei porte este proiectat totdeauna în plin cap pancreatic (Freeny, 1984).

În masa de țesut dens al glandei se pot individualiza lumenele incluse. Canalul Wirsung se vede prin utilizarea de secțiuni subțiri cu rezoluție maximă. Diametrul normal este variabil cu segmentul de pancreas studiat, mai mic la nivelul cozii, mai mare la nivelul capului și, în general, nu depășește 4 mm (Berland și colab., 1981). Între istm și coadă, el are un traiect orizontal, paralel cu axul lung al glandei și se poate confunda cu lama de țesut celulograsos ce separă fața posterioară a pancreasului de vena splenică. La nivelul capului, secțiunile CT îl interceptează ortograd, sub forma unui inel ce dispare brusc pe prima secțiune ce a depășit caudal papila, aceasta neputîndu-se vizualiza. Coledocul se pune în evidență în porțiunea sa intracefalică pancreatică tot sub formă de secțiuni ortograde, avînd un diametru normal maxim de 5 mm și tot pînă la nivelul papilei.

Examenul TC al pancreasului implică explorarea concomitentă a tuturor formațiunilor abdomenului superior. Pancreasul este un organ care se „caută" prin secțiuni consecutive, el nu poate fi abordat prin poziționare directă. Deci, scanarea abdomenului se începe de la apendicele xifoid, iar primele secțiuni prin pancreas pot apare uneori și după 10 secțiuni (8 cm) la indivizii longilini. Glanda are o formă variabilă. Pentru pancreasul în formă de L, cu brațul lung orientat perfect orizontal sînt suficiente 2—3 secțiuni pentru a scana tot segmentul corp-coadă. De multe ori însă, pancreasul are o formă de „S" orizontal, cu vîrful cozii orientat cranial spre hilul splenic. Pentru parcurgerea în totalitate a unui segment corp-coadă de asemenea formă sînt necesare mult mai multe secțiuni. Capul pancreasului și procesul uncinat pot, de asemenea, însuma un număr mare de secțiuni în cazul variantelor anatomice în care procesul uncinat este alungit și subțire în formă de limbă. Este lesne de înțeles că în funcție de configurația sa și de numărul de secțiuni necesare pentru a-l parcurge, pancreasul permite examenul unei părți considerabile de abdomen, ce include, de regulă, o bună parte din ficat, 1/2 inferioară a splinei, 1/2 superioare ale ambilor rinichi, ambele glande suprarenale, corpul gastric, arborele port (trunchiurile principale) și spațiul retroperitoneal între pilierii diafragmatici și hilurile renale. Metastazele hepatice, dilatațiile de căi biliare, trombozele porte și adenopatiile se diagnostichează în mod curent, fără să fie necesară vreo inițiativă tehnică specială.

Semiologia TC a pancreatitelor cronice

Semnele TC de pancreatită cronică în accepțiunea clasică a noțiunii nu se pot sistematiza pentru că ele nu există ca atare. Se pot lua în considerație un număr de semne cu valoare relativă, care exprimă o suferință pancreatică. Urmărirea în timp, prin examene TC periodice, nu permite mai mult decît un inventar de moment al leziunilor, fără posibilitatea de încadrare certă a lor. Dinamica acestor semne nu are însă valoare decît integrată contextului clinic.

Modificările CT care includ modifi-

cări de volum și contur, dilatație ductală, calcificări, chiste au valoare inegală, fiind totuși posibilă o prezumție diagnostică și chiar o stadializare (Lees, 1984).

După opinia noastră există două grupe mari de semne:

— Semne care exprimă cu certitudine o suferință pancreatică veche;

— Semne care exprimă modificări morfologice incerte sau greu încadrabile în sfera patologicului.

Semnele care exprimă cu certitudine o suferință pancreatică veche sînt semne care stabilesc că este vorba de un „pancreas bolnav". Natura și durata bolii care le-au generat nu se pot stabili.

Chistul pancreatic este o formațiune de formă regulată (rotundă sau ovalară), cu pereți proprii continui, cu conținut fluid, omogen, de dimensiuni variabile, situată în masa parenchimului pancreatic sau în contiguitate perfectă cu conturul acestuia (fig. 16).

Forma regulată este caracteristică evoluției cronice, chistul născîndu-se în cadrul unui proces de presiune, consecutiv obstrucției și dilatației canaliculare și atrofiei parenchimului adiacent. Apariția și dezvoltarea chistului prin obstrucția distală și dilatația în amonte a unui canalicul pancreatic constituie începutul pereților proprii. Pe parcurs se adaugă la grosimea acestor pereți o lamă de parenchim colabat și eventual fibroză postinflamatorie. Caracterul continuu al pereților chistului permite diagnosticul diferențial cu pseudochistul matur, care de obicei nu are perete propriu de separație față de zona de parenchim pancreatic din care s-a născut.

Natura conținutului chistului nu poate fi stabilită cu certitudine decît prin puncția aspirativă cu ac fin, atunci cînd dimensiunile chistului o permit. Densitatea CT a acestui lichid se află la limita superioară a stării fluide, între 20 și 30 HU (unități Hounsfield sau unități convenționale de densitate CT). Variațiile acestor valori sînt determinate de bogăția de conținut proteic (densitatea crește proporțional) sau de conținutul de lipoizi (scade proporțional). Conținutul hemoragic sau transformarea purulentă cresc mult densitatea chistului, aducîndu-l uneori la același nivel cu densitatea parenchimului înconjurător. În această situație, administrarea de contrast, definește caracterul total neiodofil al conținutului chistului și permite identificarea și studiul lui morfologic.

Contiguitatea chistului cu parenchimul pancreatic demonstrează apartenența de organ. Chistele peripancreatice, resturi septate ale colecțiilor peripancreatice din pancreatita acută, au aceeași structură, dar pot apare la mari distanțe de pancreasul propriu-zis.

Descrierea de mai sus a chistului pancreatic corespunde chistului apărut în cadrul pancreatitei cronice, dar un minim procent de chiste reprezintă leziuni neoplazice (chistadenoame sau chistadenocarcinoame). Neoplasmele chistice au un aspect asemănător din punct de vedere morfologic și nu există criterii indubitabile de diagnostic diferențial, altele decît biopsia cu ac fin (BAF) și examenul citologic. CT este metoda imagistică prin care se poate ghida BAC cu maximum de eficiență, putîndu-se aborda chiar formațiunile de dimensiuni milimetrice.

Urmărirea CT a evoluției chistelor ne-a întărit convingerea că pancreatita chistică este o entitate bine conturată și o boală evolutivă. Recidiva chistului după evacuarea percutantă, cea mai operativă și neagresivă metodă de tratament, recidivă apărută la numai 24—48 ore de la evacuare, presupune existența unor schimburi permanente de fluid între chist și restul parenchimului. Indiferent de soluția terapeutică adoptată, conservatoare sau chirurgicală, monitorizarea în timp

Scanned with OKEN Scanner

a chistelor pancreatice este obligatorie. Ea poate surprinde momentele de viraj ale aspectului CT al chistului: infectarea, hemoragia intrachistică sau creşterea de volum. Unele dintre aceste modificări nu pot fi percepute decît prin examenul CT şi au un rol determinant în adoptarea unei soluţii terapeutice active.

Calcificările pancreatice. Depunerile calcare apar pe imagine CT sub formă de zone hiperdense de dimensiuni şi forme variabile şi de un mare polimorfism ca substrat morfologic (fig. 17). Calcificările pancreatice se pot pune în evidenţă radiografic standard sau prin tomografie plană şi ecografic. Procentul de calcificări vizibile CT faţă de cele evidenţiate cu alte metode este cu cca 40% mai mare. Acest spor procentual este în mare parte fals deoarece CT, prin puterea sa mare de rezoluţie geometrică (vizualizare de calcificări de foarte mici dimensiuni), evidenţiază leziuni calcare fără semnificaţie în diagnosticul pancreatitelor cronice, dar confundabile topografic.

În accepţiunea sa clasică, noţiunea de calcificare pancreatică este echivalentă cu noţiunea de boală pancreatică (Freeny şi Lawson, 1982). CT evidenţiază şi poate diferenţia litiaza de canal Wirsung, calcificările ganglionilor peripancreatici, ateroamele calcificate de arteră splenică sau hepatică, tumorile endocrine pancreatice etc. Deci, noţiunea CT de calcificare pancreatică nu este superpozabilă peste cea radiografică sau ecografică. Diagnosticul CT de calcificare pancreatică este rezultatul unui diagnostic diferenţial elaborat, menit să restrîngă noţiunea numai la acele calcificări strict parenchimatoase, efect al unui proces necrotic sau degenerativ vechi.

Litiaza de Wirsung (fig. 18), cînd este strict izolată, fără litiază asociată a canaliculelor adiacente, se defineşte pe baza a două criterii:

— sistematizarea calcificărilor strict pe lungimea lumenului canalului, avînd un aspect de „mărgele înşirate";

— asocierea dilataţiei de canal în amonte de calcificarea litiazică obstructivă.

Ultima grupă de calcificări este reprezentată de acele concreţiuni pe care CT le localizează intraparenchimatos, extravascular şi extrawirsungian. Substratul morfologic al acestor calcificări este dat de concreţiunile intracanaliculare şi de calcificările foliculilor pancreatici. Nu există practic nici o manieră certă de a diferenţia cele două tipuri de calcificări între ele, dar nici soluţie terapeutică specifică uneia sau celeilalte. Combinaţia dintre cele două leziuni descrise, chistele şi calcificările, poate apare sub două forme:

— chistele cu pereţi calcificaţi; aspect posibil în situaţiile în care chistele sînt sau au fost infectate;

— chiste şi calcificări intraparenchimatoase difuze, concomitente, considerate ca fiind mai degrabă sechele de pancreatită acută.

Izolate sau asociate, cele două tipuri de leziuni exprimă în mod indubitabil o suferinţă pancreatică cronică.

Elementele de număr, poziţie, dimensiuni, structură sînt importante pentru stabilirea soluţiei terapeutice, dar elementul diagnostic esenţial este însăşi existenţa acesor leziuni. Un singur nodul calcar minuscul sau un microchist pot semna un diagnostic, multitudinea, dimensiunile sau asocierea leziunilor au un impact diagnostic mult mai redus.

Semne incerte de suferinţă pancreatică cronică. Sînt semne care, teoretic, reflectă leziuni pancreatice, dar au un caracter incert în diagnosticul de boală din cauza a două elemente: nu se poate face o diferenţiere între modificările conformaţionale şi de vîrstă şi modificările de cauză patologică; nu dispunem de verificarea anatomopatologică a acestor leziuni, care, de regu-

Scanned with OKEN Scanner

lă, nu constituie indicație chirurgicală, iar examenul citologic al aspiratului pe ac fin este fără semnificație.

Modificările de volum ale pancreasului. Se pot produce în ambele sensuri; mai evocatoare de boală sînt măririle de volum, dar mai specifice pancreatitei cronice sînt reducerile de volum (Ferrucci, 1981).

Mărirea de volum difuză a pancreasului se referă ca noțiune la acea mărire fără modificări de structură intrinsecă și fără scăderea iodofiliei. Ea este, de obicei, expresia unui grad de edem difuz al glandei și asociază frecvent infiltrația edematoasă periglandulară sub forma ștergerii netităților de contur și apariției de micronoduli și benzi fine în grăsimea peripancreatică. Infiltrația peripancreatică exprimă, de regulă, un proces acut sau, în orice caz, de dată recentă. Pancreasul mare de natură conformațională se discută în absența argumentului evolutivității și a fenomenelor de infiltrație peripancreatică și caracterizează vîrsta copilăriei sau pe cei cu habitus supraponderal.

Indiferent de situație, este imposibil de admis interpretarea ca patologică a unui asemenea aspect în lipsa unei simptomatologii clinice sugestive.

Adevăratele măriri de volum cert patologice sînt acelea care implică modificări asociate de formă, contur sau structură, generînd pancreasul pseudotumoral, adică o masă de țesut dens cu contur policiclic, cu structură neomogenă, conținînd zone hipodense, calcificări sau chiste.

Reducerea de volum nu apare niciodată izolat, ea se asociază de regulă cu modificări de formă și structură. Poate fi difuză sau limitată pe anumite segmente, de obicei mai bine individualizabilă atunci cînd interesează corpul și coada. Hipoplazia pancreatică de vîrstă apare de regulă din decada VI-a și implică în afară de reducerea globală de volum a organului și transformarea sa lipomatoasă, care constă în înlocuirea aspectului omogen al glandei cu un aspect „pătat", polinodular, de țesut dens dispus în bulgări printre care apar incluzii de țesut gras. Atrofia prin leziune inflamatorie cronică nu se asociază cu incluzii de țesut gras, pancreasul rămîne omogen ca structură, cu densitate spontană crescută și mai puțin iodofil. Sînt elemente semiologice greu de apreciat chiar în condițiile unor examene comparative repetate, așa că valoarea lor diagnostică este redusă.

Singurele modificări care pot impune concluzia asupra unei stări patologice sînt cele „în armonică" pe toată perioada de evoluție clinică și biologică a bolii.

Atrofiile segmentare, traduse CT mai degrabă prin modificări de formă, trebuiesc interpretate cu circumspecție, confuzia cu mărirea de volum a segmentului considerat normal fiind curentă, iar implicațiile în omiterea unui diagnostic de cc. pancreatic regretabilă. Atrofia pancreatică poate căpăta o mai mare valoare în definirea pancreatitei cronice atunci cînd nu apare ca semn izolat, ci asociază modificări de formă, contur și structură a pancreasului sau modificări de calibru ale canalului Wirsung.

Modificările de formă și contur ale pancreasului nu se pot separa unele de altele căci incizurile și boselurile de pe contur nu sînt de fapt decît expresia la suprafață a unor modificări profunde de formă, pancreasul apărînd format din noduli multipli cu structură variabilă.

Nodulul pancreatic nu determină obligatoriu o modificare corespunzătoare de contur. El poate fi situat în masa țesutului pancreatic, înconjurat de

21—49

Scanned with OKEN Scanner

parenchim normal și fără expresie la suprafață. În aceste situații, el nu modifică nici forma, nici conturul. Identificarea lui este extrem de dificilă, atunci cînd este de natură netumorală, deoarece densitatea spontană și iodofilia lui sînt foarte asemănătoare cu cele ale restului parenchimului.

În ansamblul lor, aceste modificări de contur și formă sînt cele mai incerte semne de boală pancreatică cronică, în special prin lipsa lor de specificitate.

Modificările de structură. Pancreasul normal este un organ cu structură omogenă, cu densitate spontană mai mică decît a ficatului și splinei și cu o afinitate particulară față de substanța de contrast. Pentru analiza sa structurală pancreasul trebuie, în mod obligatoriu, explorat cu substanță de contrast. Se încarcă parenchimatos rapid (aproximativ cu aceeași rapiditate ca rinichiul, dar de mai mică intensitate) și se spală la fel de rapid (spre deosebire de rinichi, care rămîne încărcat în continuare, și de ficat sau splină care se încarcă mai tardiv).

Sînt admise ca modificări încadrate în limitele normalului lipomatoza și hiperdensitatea difuză a pancreasului. Lipomatoza îi conferă un aspect pătat, cu zone hipodense de densități negative, iar hiperdensitatea îi conferă un aspect omogen, monomorf, cu densitate mai mare. Nu se pot face aprecieri certe asupra punctului unde se sfîrșește normalul și unde începe patologicul. Contextul clinico-biologic este determinant.

Nodulul pancreatic, ca expresie a modificărilor segmentare de structură și atît de frecvent întîlnit în semiologia ecografică, nu are un corespondent CT. El are o structură identică cu restul parenchimului pancreatic, ceea ce nu permite diferențierea sa densimetrică.

Modificările canalelor pancreatice sînt reprezentate de fapt de modificările canalului Wirsung, singurul care se poate vizualiza sistematic. În condițiile patologice Wirsungul apare dilatat regulat sau neregulat (Karasawa, 1983). De obicei, dilatația este efectul unei obstrucții distale. Variază numai cauza.

CT poate, ce-i drept cu dificultate, să precizeze rapoartele unui nodul calcar parenchimatos cu canalul, chiar în condițiile unor dilatații moderate, permițînd astfel diagnosticul diferențial între litiaza obstructivă și obstrucția prin compresie extrinsecă dată de noduli, zone calcificate sau leziuni deformate. Dilatația neobstructivă este efectul atrofiei accentuate a parenchimului pericanalicular. Asocierea dilatației cu atrofie constituie un semn sigur de pancreatită cronică. Stabilirea cauzei leziunii și cu atît mai mult a cauzei primare este imposibilă.

Pentru încadrarea stadială a bolii s-a propus o analiză detaliată a imaginii CT pe criterii cuantificabile (tabelul XIX) inclusiv pe baza unui scor standardizat (tabelul XX).

Valoarea diagnostică a CT în pancreatita cronică. Cifrele comunicate pentru sensibilitatea și specificitatea diagnostică a TC în pancreatita cronică variază mult, atît datorită semiologiei incerte a bolii, cît și foarte probabil în legătura cu stadiul în care se face diagnosticul (tabelul XXI).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XIX

Modificări CT în pancreatita cronică
(Less, 1984)

Stadiul	Modificări CT
Normal	Wirsung < 2 mm Dimensiuni şi contur normale Parenchim omogen
Echivoc	Unul dintre următoarele semne — Wirsung între 2—4 mm — hipertrofie uşoară (< 2 ori valoarea normală) — structură heterogenă a parenchimului
Uşor	Două sau mai multe semne: — Wirsung între 2—4 mm — hipertrofie uşoară — structură heterogenă a parenchimului
Moderat	— chiste < 10 mm — duct neregulat — pancreatită acută focală — îngroşarea pereţilor ductali — contur neregulat
Marcat	Oricare dintre semnele anterioare plus unul sau mai multe din următoarele semne: — cavităţi > 10 mm — defecte intraluminale — calculi — stricturi ductale — neregularităţi ductale exprimate — modificări ale organelor adiacente

Tabelul XX

Criterii diagnostice CT (Malfertheiner şi colab., 1986)

Parametri calitativi			
	Scor		Scor
Delimitare neregulată	1	Dilataţie ductală	4
Hipertrofie	2	Calcificări	5
Chiste (în funcţie de dimensiuni)	1—3	Atrofie	6
Parametri cantitativi			
Afectare caudală	2	Afectare cefalică	5
Afectare corporeală	3	Afectare difuză	10
Stadiul 0: normal;	I: scor 1—8; II: scor 9—14 III: scor > 15		

Tabelul XXI

Performanţa diagnostică a CT în pancreatita cronică

Autor	Sensibilitatea %	Specificitatea %
Ferrucci şi colab. (1979)	84	56
Savarino (1980)	90	59
Freeny şi colab. (1981)	—	85
Malfertheiner şi colab. (1983)	50	50 (forme uşoare)
DiMagno şi Clain (1986 — statistică cumulativă)	75—90	94—100

Scanned with OKEN Scanner

VII.2.4. COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETROGRADĂ ENDOSCOPICĂ

Metodă preconizată de către McCune în anul 1968 și aplicată un an mai tîrziu de către Oi și colab., colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE) a devenit o metodă de rutină în diagnosticul gastroenterologic. Ea a ameliorat diagnosticul afecțiunilor pancreatice și a permis stabilirea conexiunilor între aspectele funcționale și morfologice ale pancreasului.

Indicațiile, contraindicațiile și complicațiile CPRE

Indicațiile CPRE sînt în prezent bine precizate (tabelul XXII)

Contraindicațile CPRE sînt limitate (tabelul XXIII)

Complicațiile CPRE sînt, în general, asemănătoare oricărei alte metode endoscopice, cu particularități de organ (tabelul XXIV).

Tabelul XXII

Indicațiile CPRE

Afecțiuni pancreatice
în intervalul liber după un episod de pancreatită acută
pancreatită cronică recidivantă
suspiciunea de tumori pancreatice benigne sau maligne
suspiciunea de chiste pancreatice neevidențiate ecografic
Preoperator/postoperator în intervențiile pancreatice
Icterele de etiologie neclară

Tabelul XXIII

Contraindicațiile CPRE

Contraindicații pentru endoscopie
Contraindicații pentru explorare radiologică
Intoleranță medicamentoasă (atropină, xilină, diazepam, glucagon, substanțe iodate de contrast)
Pancreatita acută sau la scurt interval după puseul acut
Puseu acut în cadrul unei pancreatite cronice
Colangita acută
Colecistita acută
Hepatita acută virală

Tabelul XXIV

Complicațiile CPRE

Prin premedicație (supradozaj, reacții adverse, aritmii cardiace)
Prin manevrele endoscopice
Perforarea canalului coledocian sau Wirsung
Prin injectarea substanței de contrast
colangită și stare septică
pancreatită acută
infectarea unui chist pancreatic
ileusul paralitic

Scanned with OKEN Scanner

Pancreatita acută și complicațiile infecțioase constituie complicațiile majore (Cotton, 1972; Ammann, 1973). Este absolut necesar să nu se confunde pancreatita după CPRE cu creșterile pasagere ale amilazei asimptomatice, care survin pînă la 60% din cazuri (Blackwood, 1973; Pelot, 1978) și care pot fi puse în legătură cu o opacifiere pancreatică extinsă.

În cazuistica noastră am consemnat creșteri moderate ale valorilor amilazemiei și amilazuriei, timp de 48—72 de ore, într-o proporție de 30—64% din cazuri, dintre care 4,83% au fost interpretate drept pancreatită după CPRE (Chira și colab., 1980).

Pentru profilaxia complicațiilor se recomandă: injectarea lentă a substanței de contrast, așteptarea resorbției substanței de contrast înainte de o nouă injectare, limitarea numărului de injecții, urmărirea apariției nefrogramei, ca semn de supradozare, practicarea controlului manometric, ca element de tehnică în cadrul CPRE (Kasugai, 1974).

Pancreatograma normală

Lungimea canalului Wirsung variază între 16,4 și 24,2 cm, fiind admis, în general, că o dimensiune sub 15 cm poate fi expresia unei umpleri incomplete sau a unei distrucții (Cotton, 1972; Kasugai și colab., 1972). Diametrul maxim al canalului pancreatic principal este de 4,8 mm în zona capului, 2,7—3,8 mm în regiunea corpului și 1,6—2,7 mm la nivelul cozii pancreasului (Sahel, 1979). Diametrul real al canalului pancreatic poate fi determinat prin studierea imaginii radiografice obținute, care va fi corectată folosind următoarea formulă: diametrul endoscopului (măsurat pe imagine) raportat la diametrul real al acestuia (10 mm) este egal cu diametrul canalului (măsurat pe imaginea radiografică) raportat la diametrul real al canalului pancreatic (fig. 19).

În mod normal, pot exista variații ale diametrului canalului pancreatic, care duc la confuzii de interpretare, în sensul unor stricturi patologice la nivelul joncțiunii capului cu corpul sau la nivelul corpului pancreasului, acestea din urmă fiind determinate de artera mezenterică superioară (fig. 20).

Pe întregul său traiect, canalul pancreatic prezintă 20—30 ramificații laterale de ordinul I, care, la rîndul lor, se ramifică în cele de ordinul II sau III, vizualizarea acestora fiind în funcție de cantitatea de substanță de contrast injectată (fig. 21).

De regulă, în aproximativ 96% din cazuri, canalul coledocian și pancreatic principal se îndreaptă după un traiect final comun către papilă, iar în aproximativ 6% din cazuri (Grozinger și Wanake, 1974) descriu traiecte și orificii de vărsare diferite.

Diagnosticul prin CPRE depinde, în mare măsură, de calitatea filmelor efectuate și tehnicitatea serviciului radiologic. În analiza rezultatelor obținute prin CPRE trebuie să se țină seama de trei factori: artefacte ale tehnicii de radiografiere; interpretarea diferită dată unor modificări radiologice nespecifice; existența unor variante anatomice normale.

Semiologia CPRE în pancreatita cronică

În definirea pancreatitei cronice, prin prisma CPRE, au fost propuse mai multe clasificări, încercîndu-se o reevaluare a criteriilor de diagnostic. Kurimoto și Fujiwara (1984), luînd în discuție criteriile de diagnostic al pancreatitei cronice prin CPRE, conchid că aspectele patologice sînt reprezentate de dilatația neregulată a canalului pancreatic și de prezența calcificărilor pancreatice (fig. 22).

După acești autori, pancreatitele cronice se împart în două mari grupe:

Scanned with OKEN Scanner

— Grupa I, reprezentată de pancreatitele cronice în care modificările sînt moderate, pancreatograma relevînd leziuni definitive ale canalului pancreatic și ale ramificațiilor secundare, aspecte care implică mai mult decît un singur segment pancreatic, această grupă corespunzînd pancreatitelor „convenționale";

— Grupa a II-a corespunde leziunilor minime sau localizate, context în care diagnosticul trebuie să fie asociat și cu simptomatologia clinică.

În practică s-a dovedit utilă și clasificarea bazată pe modificările evidențiate la nivelul canalului pancreatic principal:

— Stadiul I: variațiile de diametru ale canalului pancreatic principal sînt mici și, în general, reduse la un singur segment al acestuia;

— Stadiul II: modificările sînt evidente și afectează canalul pancreatic principal în totalitate;

— Stadiul III: modificările sînt masive, cuprinzînd canalul pancreatic principal în întregime.

Pancreatita cronică se definește ca c dilatare inegală a canalului pancreatic principal și a ramificațiilor laterale ale acestuia, la care se poate asocia prezența calcificărilor sau chisturilor pancreatice (Kasugai, 1972) (fig. 23). Modificările de referință sînt reprezentate de dilatațiile sau torsionările canalului pancreatic principal și stenoza porțiunii pancreatice a coledocului. În ceea ce privește distribuția leziunilor, aceasta poate fi difuză/localizată, segmentară/subsegmentară, focală sau multifocală.

În ceea ce privește descrierea gradației acestor modificări se recomandă utilizarea termenilor de: minimal, moderat și sever (Kasugai, 1972). Pancreatitele cronice interpretate prin CPRE ca avansate și moderate corespund pancreatitelor de gradul I, iar cele minime sînt încadrate ca pancreatite cronice de gradul II.

Grupul de lucru de la Cambridge (1983) a propus o clasificare larg acceptată a modificărilor pancreatogramei, care permite o stadializare a bolii (tabelul XXV)

Tabelul XXV

Modificările pancreatogramei în pancreatita cronică
(după Axon și colab., 1984)

Stadiul	Modificări
Normal	Canal principal normal Fără anomalii ale ramurilor laterale
Echivoc	Canal principal normal Mai puțin de trei ramuri anormale
Ușor	Canal principal normal Mai multe de trei ramuri anormale
Moderat	Modificări ale canalului principal ± modificări ale ramurilor laterale
Sever	Oricare dintre modificările anterioare plus unul sau mai multe dintre următoarele semne: — cavități > 10 mm — defecte de umplere intraductală — calculi — obstrucție ductală (stricturi) — neregularități ductale importante — interesarea organelor adiacente
Cînd este afectată	1/3 sau < din organ, modificările sînt focale

Scanned with OKEN Scanner

La 10—20% din cazurile de pancreatită cronică se pot întîlni modificări ale căii biliare principale. Modificările de tipul I și II sînt patognomonice pentru pancreatita cronică, fiind reprezentate de stenoza regulată a coledocului, care în partea superioară a marginii pancreatice are forma unei clepsidre înfășurate. Modificările de tipul III pot fi observate atît în pancreatita cronică, cît și în cancerul pancreatic, în ambele cazuri neputîndu-se evidenția coledocul în regiunea din apropierea papilei, acesta putînd să apară în zona capului pancreasului, cu un contur neregulat, sub forma unui arc neted, comprimat și dislocat (Sarles, 1976, Ueno și colab., 1984).

Valoarea diagnostică a CPRE în pancreatita cronică

Dilatația neregulată sau combinația de dilatare cu stenoză a ramurilor canalului pancreatic principal au o specificitate de 98%, o sensibilitate de 67% și o eficiență diagnostică de 94%. Sensibilitatea și specificitatea diagnostică a CPRE în pancreatita cronică depinde nu numai de severitatea bolii, ci și de etiologia sa. Modificările pancreatogramei sînt mai exprimate și mai ușor de evidențiat în pancreatita cronică etilică (87% din cazuri) față de pancreatita cronică idiopatică (38% din cazuri) (Nagata și colab., 1981). Amploarea modificărilor crește paralel cu severitatea bolii. Pe ansamblul pancreatitelor cronice, sensibilitatea metodei variază între 71—93% și specificitatea între 89—100%, cu o acuratețe de 90% (DiMagno, 1986).

La 13—15% din cazurile de pancreatită cronică cu simptomatologie clinică evocatoare, pancreatografia este normală, ceea ce subliniază importanța examenului clinic și a celorlalte metode de explorare în diagnosticul bolii (Cotton, 1977).

VII.2.5. ANGIOGRAFIA

Odată cu răspîndirea mijloacelor neinvazive de explorare pancreatică cu adresă morfologică, rolul angiografiei în diagnosticul pancreatitei cronice s-a redus mult, rămînînd mai cu seamă o metodă de diagnostic a complicațiilor bolii: chiste, anevrisme, hemoragii, hipertensiune portală.

Modificările vasculare decelabile prin arteriografia selectivă sau supraselectivă se datoresc fibrozei și distorsionării arhitectonicii organului și cuprind semne caracteristice dar mai puțin frecvente (îngustarea progresivă a arterelor de calibru mai mare, aspect moniliform al arteriolelor, încurbare și anevrisme) și semne nespecifice, dar frecvente (stenoză în manșon, stenoză scurtă „în diafragm", ancoșe, deviații ale traseului arterial în Z) (Fernandez și colab., 1967; Guien, 1982).

Valoarea diagnostică a angiografiei rămîne totuși scăzută pentru că semnele nu sînt patognomonice și nu apar în stadiile de început ale bolii, deși se apreciază că arteriografia supraselectivă, în mîinile unui radiolog experimentat, ar avea o performanță diagnostică de 85% (Rösch și Holman, 1975).

Faza venoasă a arteriografiei celiace și investigațiile flebografice pot decela trombozele venoase care stau la originea hipertensiunii portale globale sau sectoriale (MacCarty și colab., 1986). Pseudochistele produc dislocarea arterelor intrapancreatice și defecte de umplere în faza capilară și parenchimatoasă a arteriografiei. Arteriografia poate decela anevrismele, pseudoanevrismele și eroziunile arteriale, iar în cursul complicațiilor hemoragice face posibilă embolizarea ca act terapeutic pentru oprirea hemoragiei sau încetinirea ritmului ei, permițînd cîștigarea timpului necesar pentru reechilibrarea

Scanned with OKEN Scanner

volemină și efectuarea intervenției chirurgicale în condiții de securitate (Anderson și Stroud, 1981).

VII.2.6. SCINTIGRAFIA SECVENȚIALĂ PANCREATICĂ

În contextul unei game foarte largi de posibilități de explorare ale pancreasului, locul examenului radioizotopic tinde să fie reevaluat. Considerații privind accesibilitatea la metodele moderne de diagnostic, relația cost-beneficiu, acceptabilitatea pentru subiectul investigat, aportul diagnostic și mai cu seamă noile tehnici de tomografie computerizată cu emisie pozitronică, ne fac să rezervăm încă explorării radioizotopice un loc distinct printre mijloacele de diagnostic ale pancreatopatiilor.

Metoda se bazează pe capacitatea înaltă de sinteză proteică a pancreasului, care captează și încorporează aminoacizii în proteinele enzimatice de export, astfel încît după administrarea intravenoasă a unui aminoacid precursor marcat, acesta se concentrează în pancreas în cantitate suficientă pentru a permite detectarea sa prin tehnici scintigrafice externe.

În ciuda unor căutări intensive și a testării unor numeroși produși potențial utili pentru scintigrafia pancreatică, pînă în prezent ^{75}Se-selenometionina a rămas singurul produs radioactiv utilizabil pentru scintigrafia pancreatică.

Inconvenientele majore ale ^{75}Se-selenometioninei constau în timpul de înjumătățire lung (fizic de 120 zile și biologic de 45 zile), absența emiterii de raze gamma-monoenergetice și concentrarea aminoacidului în toate organele care au un metabolism proteic activ: ficat, pancreas, intestin subțire, miocard (Blau și Manske, 1961; Ben-Porath și colab., 1968).

Pentru eliminarea imaginii hepatice se recurge la vizualizarea ficatului, prin administrarea unui produs cu mare afinitate hepatică: ^{198}Au coloidal 100 μCi (3,7 mBq) sau ^{99m}Tc coloidal, subiectul fiind așezat în aceeași poziție ca și cea utilizată pentru explorarea pancreatică (Sodee, 1965; Melmed și colab., 1968).

Scintigrafia pancreatică se efectuează cu ^{75}Se-selenometionină, injectîndu-se intravenos o doză 3μCi/kg corp (111 KBq). Se încearcă o individualizare a momentului examinării, în funcție de starea funcțională prezumată a pancreasului. Astfel, în cazul suspiciunii unei pancreatite cronice, datorită captării întîrziate a radiotrasorului se apreciază că examinarea trebuie să se efectueze între 1—2 ore de la administrare (Troncone și colab., 1970). Noi utilizăm scintigrafia secvențială, înregistrîndu-se imagini la 5 sau 10 min, timp de 60—90 min (Cotul și colab., 1981).

Se utilizează de preferință gamma-camere, care au nu numai o capacitate mai bună de rezoluție, dar și posibilitatea de a permite o explorare dinamică, secvențială.

Necesitatea pregătirii bolnavului pentru scintigrafie este controversată. Pregătirea are drept scop obținerea unei sinteze enzimatice pancreatice maxime în momentul administrării radioizotopului. Pentru realizarea acestui deziderat s-au încercat numeroase metode: administrarea unui prînz bogat în proteine și injectarea după 3 ore de secretină — colecistochinină, pentru depleția enzimatică a pancreasului, care devine astfel mai avid în captarea selenometioninei (Blau și Bender, 1962), prînz bogat în proteine, urmat de administrarea unei doze de 900 mg acid glutamic, apoi de injectarea radiotrasorului (Sodee, 1965), administrarea de morfină pentru a prelungi retenția radiotrasorului în pancreas prin spasmul sfincterului Oddi (Rodriguez-Antunez,

Scanned with OKEN Scanner

1964), scăderea captării hepatice a selenometioninei prin administrarea prealabilă intravenoasă de glucoză (Sodee, 1966).

Noi am utilizat administrarea, cu 30 de minute înainte de injectarea selenometioninei, a prînzului Lundh (Grigorescu și colab., 1985).

Semiologie scintigrafică

Explorarea scintigrafică pancreatică reprezintă un test cu valoare dublă: funcțională și morfologică (Buligescu și colab., 1973). Ea este un test funcțional deoarece apreciază capacitatea parenchimului pancreatic de a capta și încorpora în proteinele enzimatice radiotrasorul, funcția fiind apreciată după distribuirea radioactivității în organ. În același timp este un test cu valoare diagnostică morfologică, întrucît distribuția radioactivității permite aprecierea mărimii, formei și poziției organului (Jovin și colab., 1983).

Principalul caracter funcțional al pancreasului normal este distribuția omogenă a radioactivității pe aria pancreatică, în toate regiunile anatomice: cap, corp, coadă (fig. 24).

Din punct de vedere al parametrului timp, se apreciază că o activitate normală, în primele 10 minute, denotă o funcție pancreatică normală, iar întîrzierea peste 30 minute denotă diminuarea funcțională pancreatică (Testa, 1982).

Pancreatita cronică determină o captare scăzută global, absența imaginii sau imagini lacunare, delimitare neregulată (fig. 25). Uneori se poate asocia o captare intestinală crescută, dar aspectul scintigrafic poate fi normal.

Pseudochistul pancreatic produce o imagine lacunară (fig. 26) bine delimitată (Prior și Valente, 1970), dar uneori poate da o imagine pozitivă la mai multe zile de la injectarea radiotrasorului (Melmed și colab., 1968).

Scăderea concentrării radiotrasorului este o modificare nespecifică, semnalată în numeroase alte boli pancreatice: amiloidoză, fibroză sau extrapancreatice: ateroscleroza vaselor abdominale, obezitatea, diabetul zaharat.

Valoare diagnostică

Reculul acestei metode de explorare se datorește în principal procentajului mare de rezultate fals negative, în comparație cu celelalte mijloace de investigație (tabelul XXVI)

Tabelul XXVI

Rezultatele fals negative și fals pozitive ale explorărilor pancreatice

Metoda	Fals pozitiv %	Fals negativ %	Autori
Scintigrafia	30	9	Braganza și colab., 1973
	33	2	Mitchel și colab., 1976
	36	4	Testa, 1982
Testul Lundh	—	30	Mottaleb și colab., 1973
Secretină—CCK	7	12	Braganza și colab., 1973

Reducerea procentajului de rezultate false pozitive în explorarea scintigrafică a pancreasului se poate realiza printr-o selecție riguroasă a bolnavilor. Trebuie să se țină seama că procesul de captare și concentrare a radioizotopului este dependent nu numai de starea morfofuncțională a pancreasului,

Scanned with OKEN Scanner

ci și de cea a tractului digestiv și a organelor anexe, cu care acesta se află în strînsă corelație. O serie de afecțiuni digestive: ulcerul gastroduodenal, cancerul gastric, rezecțiile gastrice, vagotomia, hepatopatiile cronice, ascita, ateroscleroza vaselor mezenterice, dar și extradigestive: bolile de nutriție (diabetul zaharat, obezitatea), cașexia, hipertiroidismul, pot determina modificări semnificative ale scintigrafiei hepatice în absența unei pancreatopatii primitive (Potsaid, 1978; Testa, 1982).

Privită în contextul posibilităților actuale de diagnostic, scintigrafia pancreatică prezintă o mai mică sensibilitate și specificitate, atît pentru pancreatita cronică, cît și pentru cancerul pancreatic.

Sensibilitatea și specificitatea metodei scintigrafice poate fi crescută prin cuplarea cu testul Youngs. Metoda determină radioactivitatea în aspiratul duodenal după administrarea i.v. de ^{75}Se-selenometionină și stimularea secreției pancreatice, prin administrarea prînzului Lundh (Youngs și colab., 1971). Analiza curbei radioactivității din sucul duodenal, în funcție de numărul de impulsuri/min, raportat la unitatea de volum, permite identificarea unor curbe patologice caracteristice (Grigorescu și colab., 1984, 1988).

Informații asemănătoare pot fi însă obținute asupra aspectului funcțional și fără recurgerea la tehnica de intubație, prin prelucrarea curbei de acumulare și evacuare a radiotrasorului prin scintigrafia secvențială (Cotul și colab., 1985).

În concluzie se poate afirma că obținerea unei imagini scintigrafice normale atestă existența unei normalități morfofuncționale pancreatice, în timp ce o imagine anormală se dovedește utilă pentru că indică necesitatea efectuării unui bilanț complex morfofuncțional pancreatic pentru stabilirea diagnosticului exact al suferinței pancreatice.

Perspective mai optimiste sînt deschise prin introducerea în uz a aminoacizilor marcați cu ^{11}C: DL—(^{11}C) — triptofanul, DL—(^{11}C) — valina și ^{11}C metionina, care prin tehnica tomografiei computerizate cu emisie pozitronică permit examinarea morfofuncțională pancreatică cu performanțe superioare (Hübner și colab., 1979). Mai recent s-a testat utilitatea unui nou agent radiofarmaceutic: ^{62}Zn-EDTA, avînd în vedere că zincul intră în componența enzimelor digestive pancreatice (carboxipeptidaza A și B) și în formă de stocaj a insulinei, sub formă de complex Zn-insulină (Fujibayashi și colab., 1986). Avînd un timp de înjumătățire de numai 9 ore, ^{62}Zn este un radionuclid cu emisie pozitronică, care se acumulează rapid în pancreas și se leagă de apoenzimele deja sintetizate, fiind apoi secretat în sucul pancreatic sub forma complexelor Zn-metaloenzime. Prin utilizarea sa, în condiții bazale, dar mai cu seamă după stimularea hormonală, se obțin informații morfologice, dar mai ales funcționale pancreatice de mare performanță.

VII.2.7. REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ

Metoda se bazează pe capacitatea nucleelor de hidrogen (protonilor) de a absorbi și reemite energie sub formă de unde cu diferite radiofrecvențe, cînd sînt plasați într-un cîmp magnetic static, și pe reconstrucția computerizată a imaginilor. Este o metodă neinvazivă și conferă securitate bolnavului prin utilizarea radiației neionizate și a unui cîmp magnetic lipsit de nocivitate (Mac Carty, 1986).

Valoarea diagnostică în pancreatita cronică este limitată. Calcificările nu produc semnal, încît calculii se decelează doar cînd ating dimensiuni mari. Datorită semnalului de intensitate ase-

Scanned with OKEN Scanner

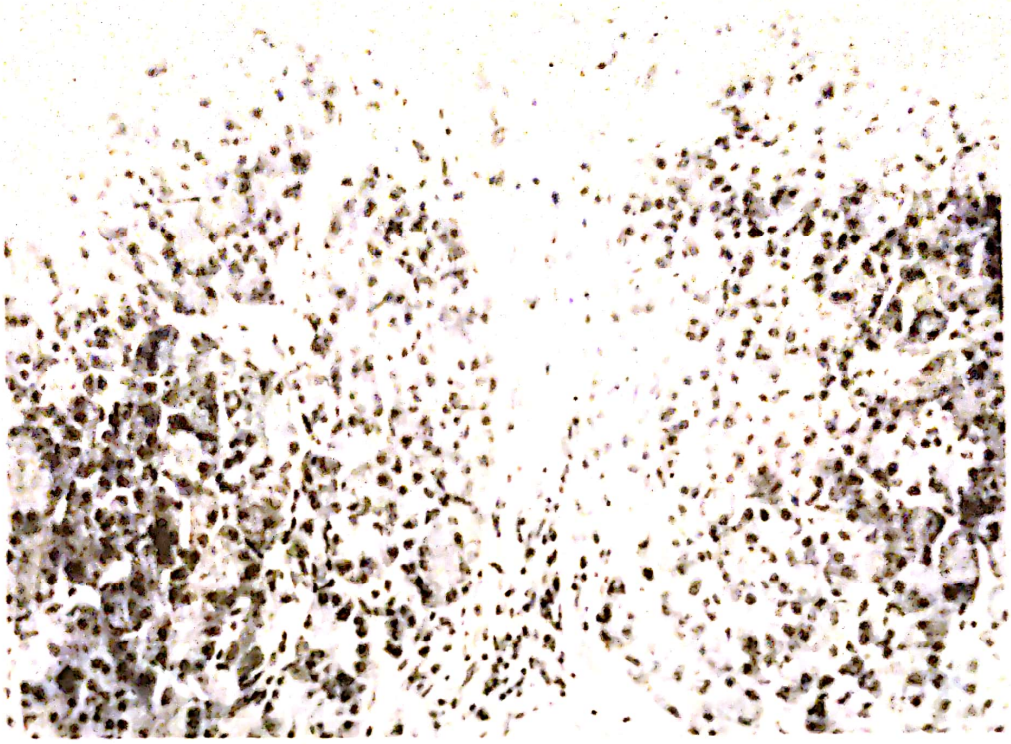


Fig. 2. Pancreatită cronică — Fibroză peri și intralobulară

Fig. 3. Pancreatită cronică — fibroză periductulară.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 4. Infrastructura pancreasului normal (a, x 2700; b, x 3000; c, x 6500; d, x 10000)

Scanned with OKEN Scanner

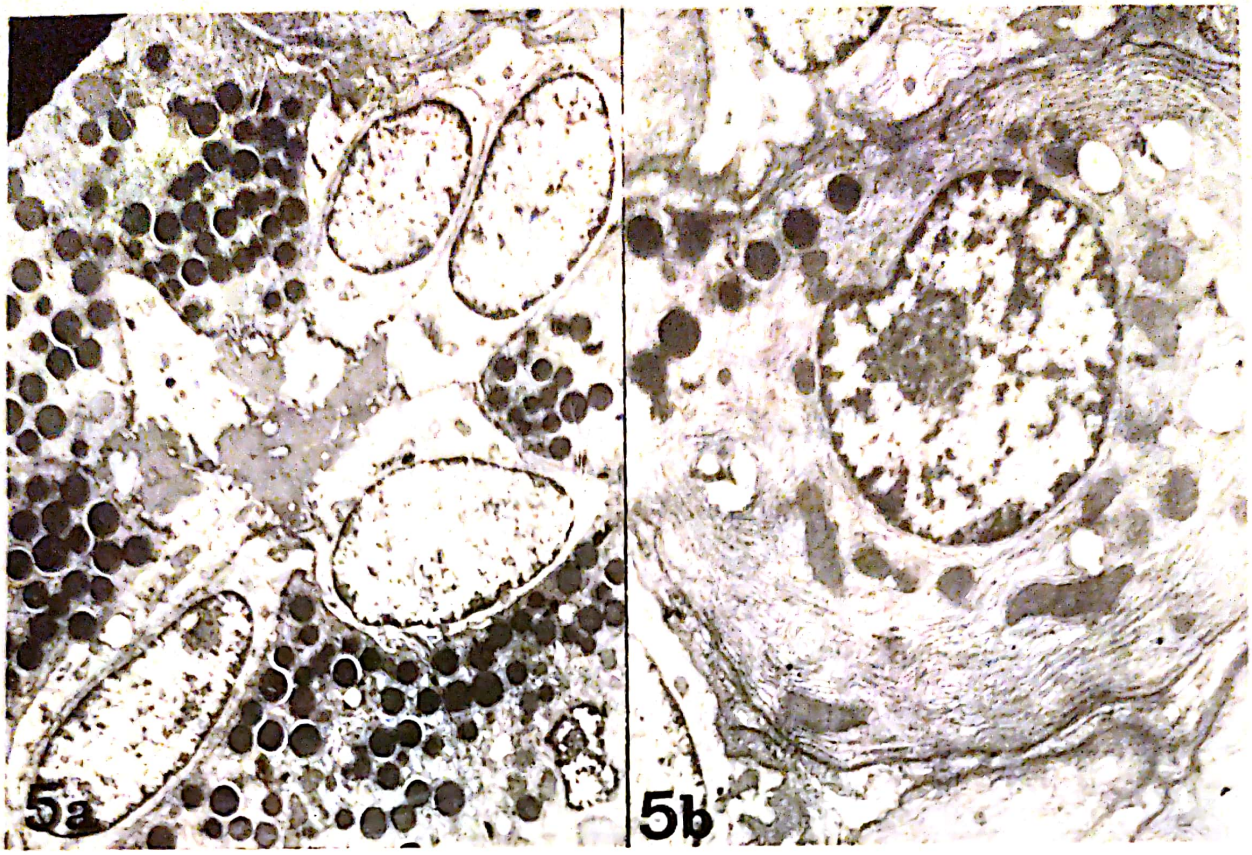


Fig. 5. Modificări infrastructurale în pancreatita cronică ușoară (a, x 4600; b, x 6500).

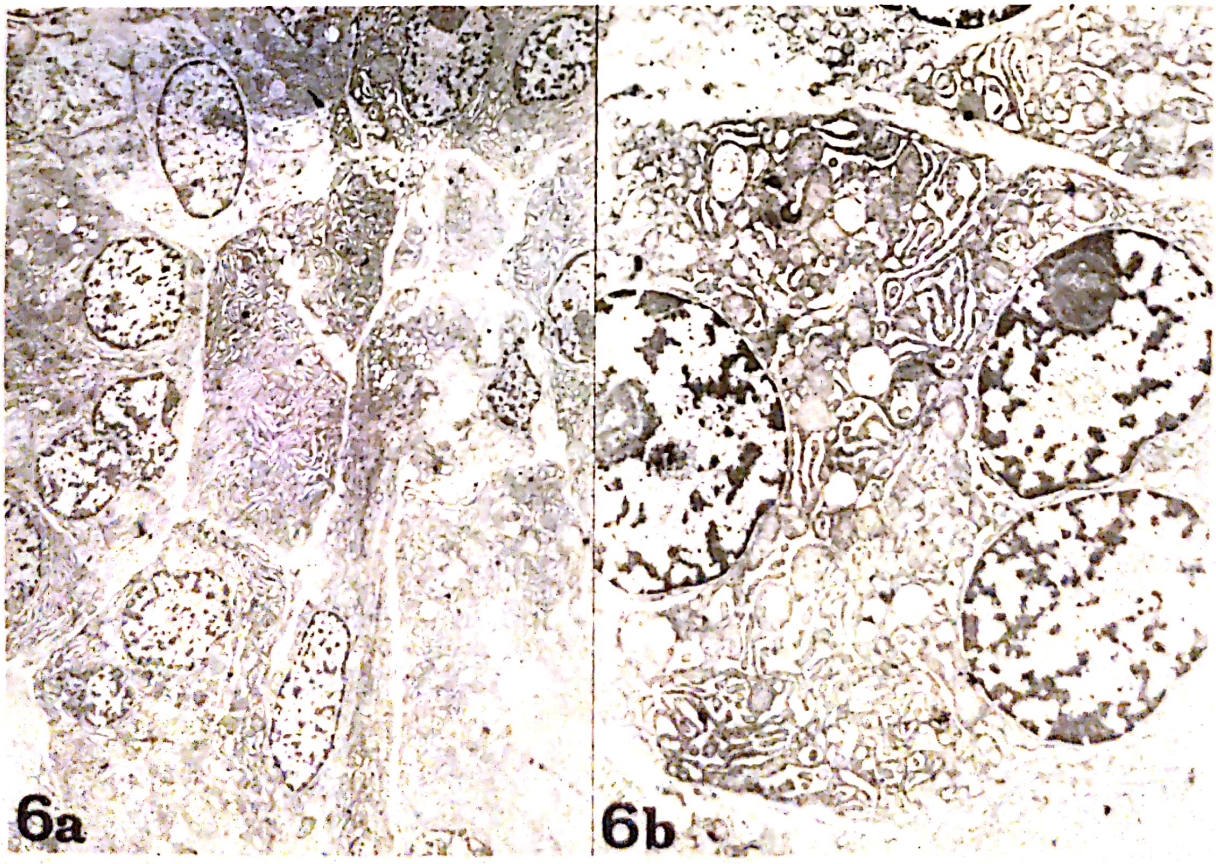


Fig. 6. Modificări infrastructurale în pancreatita cronică moderată (a, x 2500; b, x 5000).

Scanned with OKEN Scanner

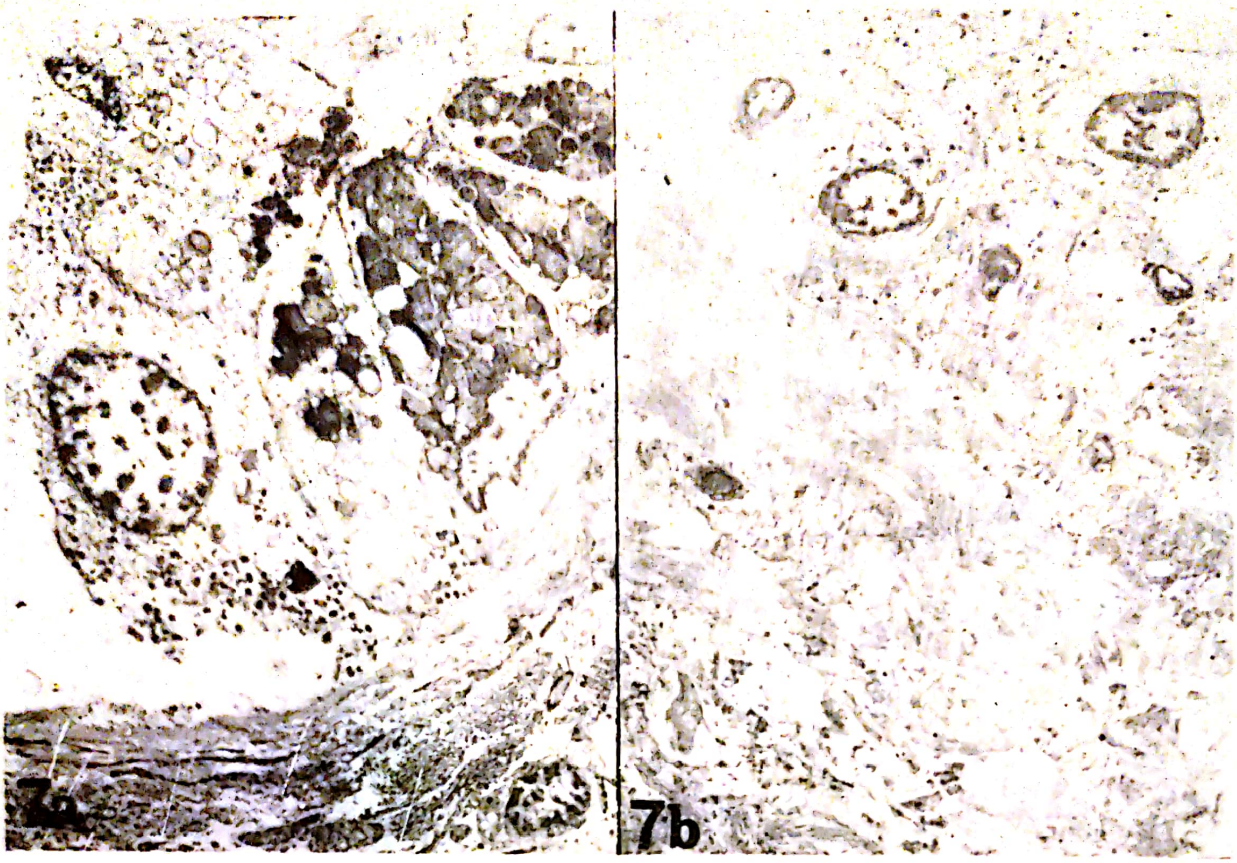


Fig. 7. Modificări infrastructurale în pancreatita cronică severă (a, x 3200; b, 2700).

Fig. 9. Calcificări în aria pancreatică (radiografie abdominală asociată cu urografie i.v.) (colecția conf. Gh. Badea)

Scanned with OKEN Scanner

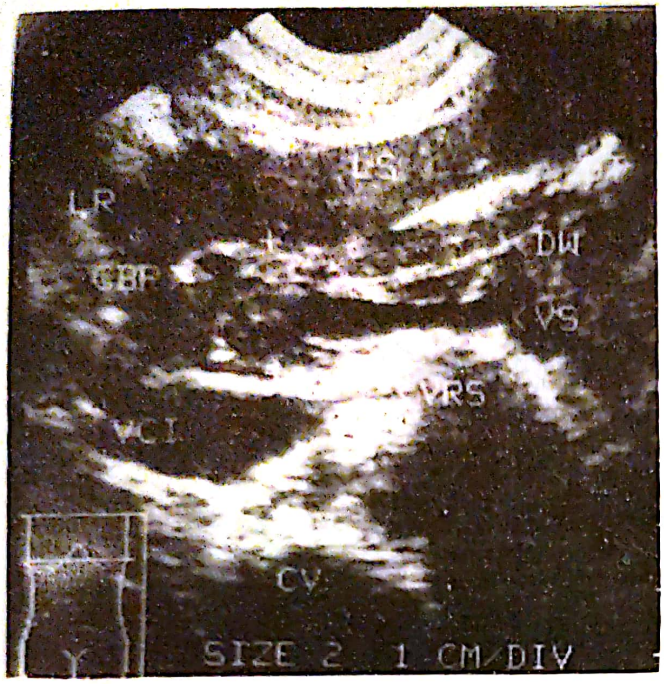


Fig. 10. Aspectul ecografic al pancreasului normal

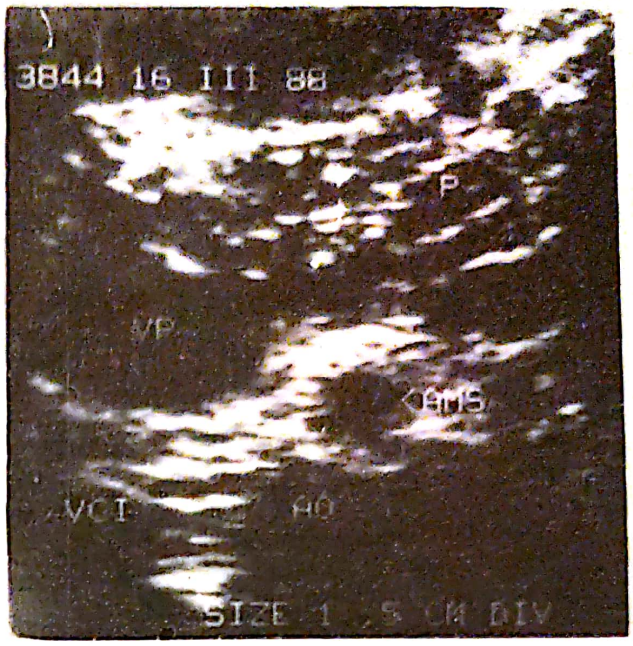


Fig. 11. Aspect ecografic în pancreatita cronică (delimitare neregulată, inomogenitate ecografică)

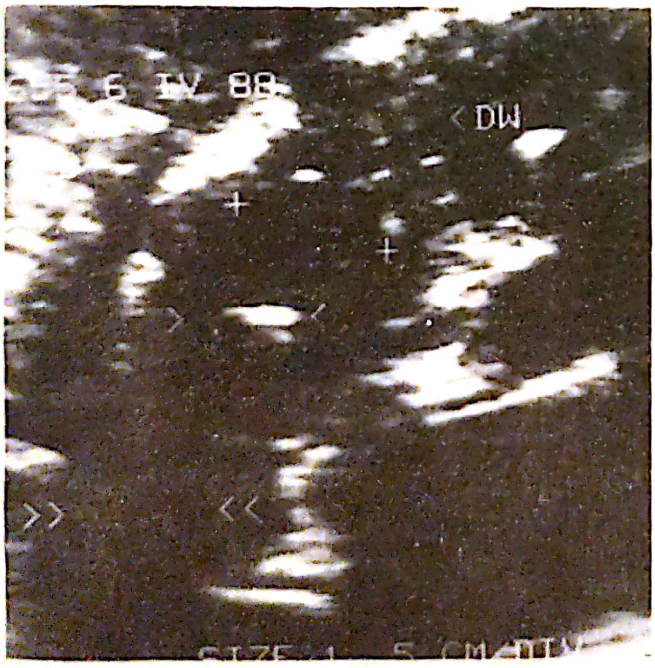


Fig. 12. Pancreatita cronică — calcificări parenchimatoase

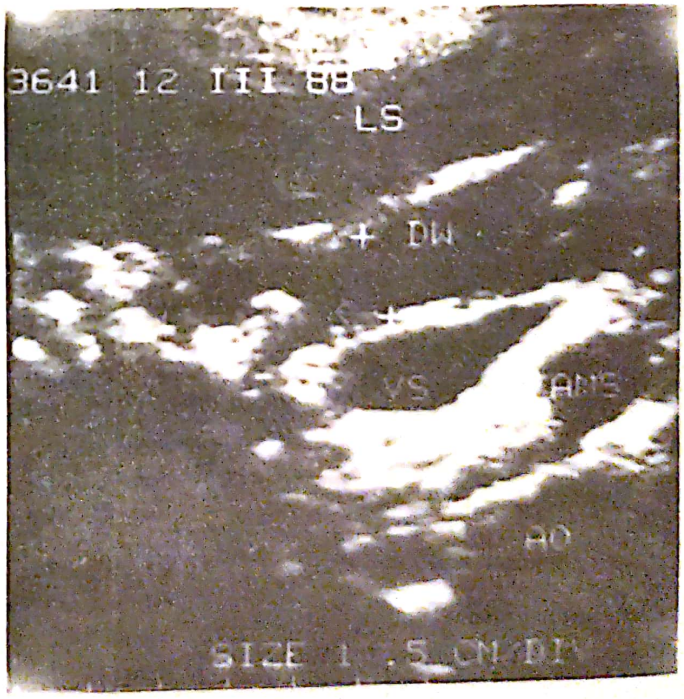


Fig. 13. Pancreatită cronică — Wirsung dilatat, cu calculi

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 16. Pancreatita cronică — Chist extins pericanalar (punct alb, densitate $M = 3$ şi un chist intraparenchimatos caudal de cca 0,5 cm)

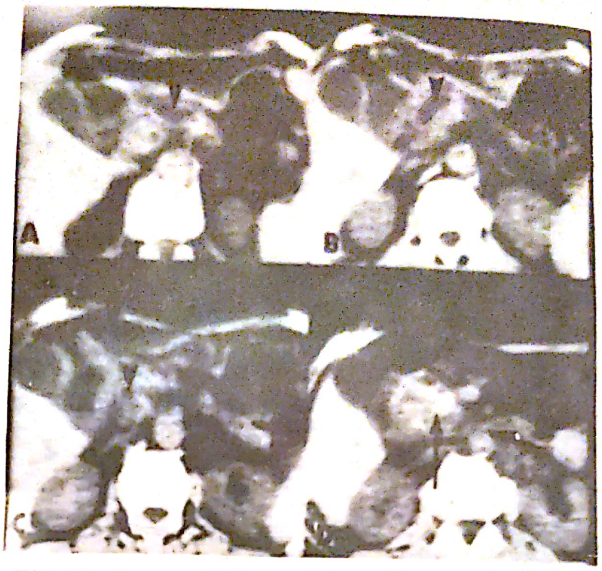


Fig. 18. Pancreatită cronică — litiază de Wirsung. Wirsung dilatat pe toată lungimea sa (A = cap, B = istm, C = corp), Wirsungul dispare la nivelul unui micronodul calcar (săgeată) care îl obstrucționează.

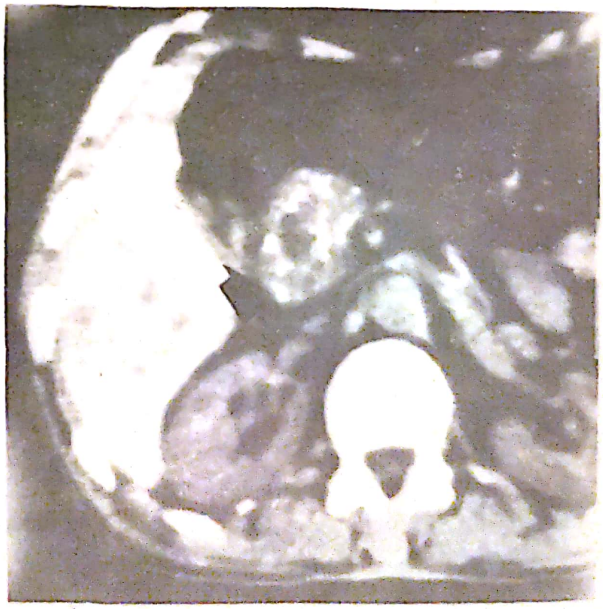


Fig. 17. Pancreatită cronică calcificată cefalică. Capul pancreasului (săgeată) își modifică structura în intervalul de 3 ani:
a. cap pancreatic mare, neomogen, fără calcificări;
b. cap pancreatic cu dimensiuni normale, dar cu aspect de chist și multipli noduli calcari.

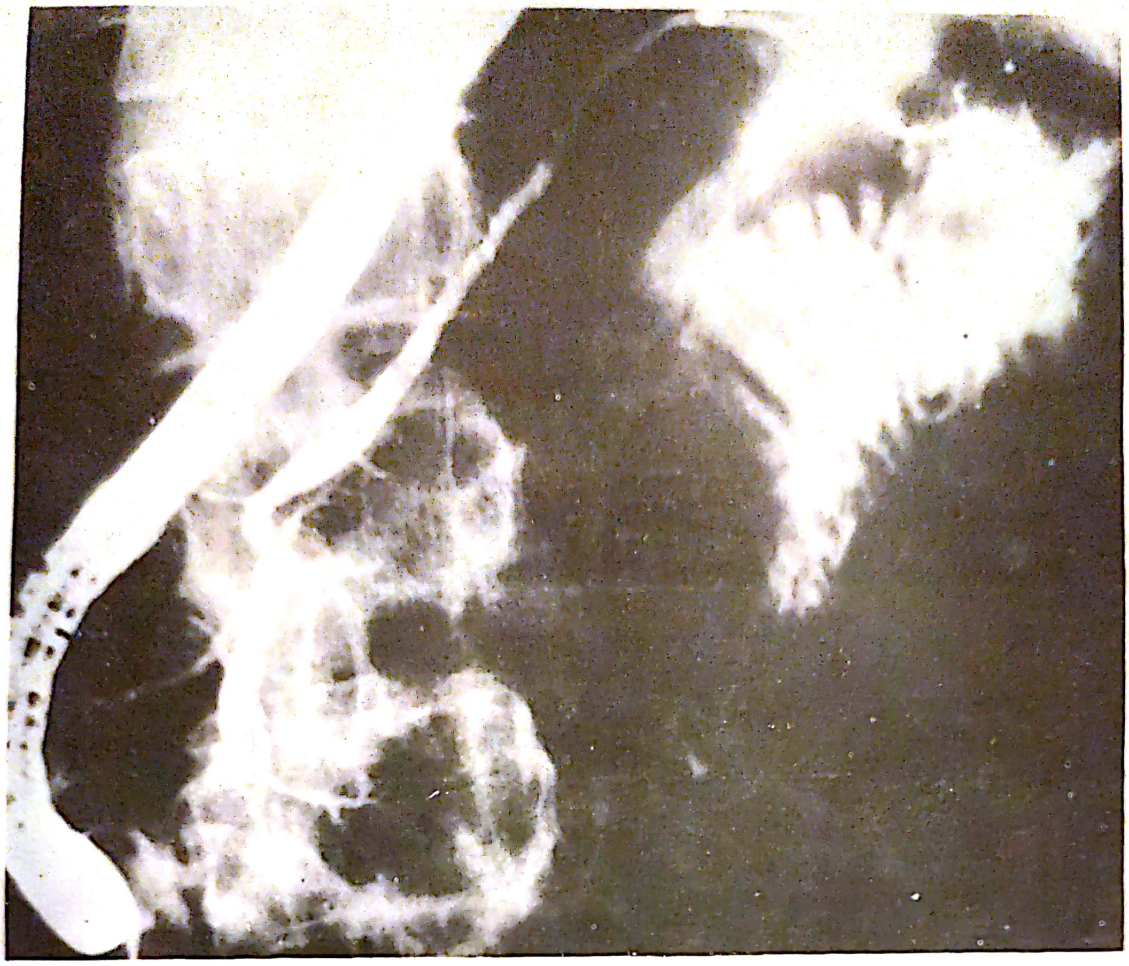


Fig. 19. CPRE — canal pancreatic principal de aspect normal

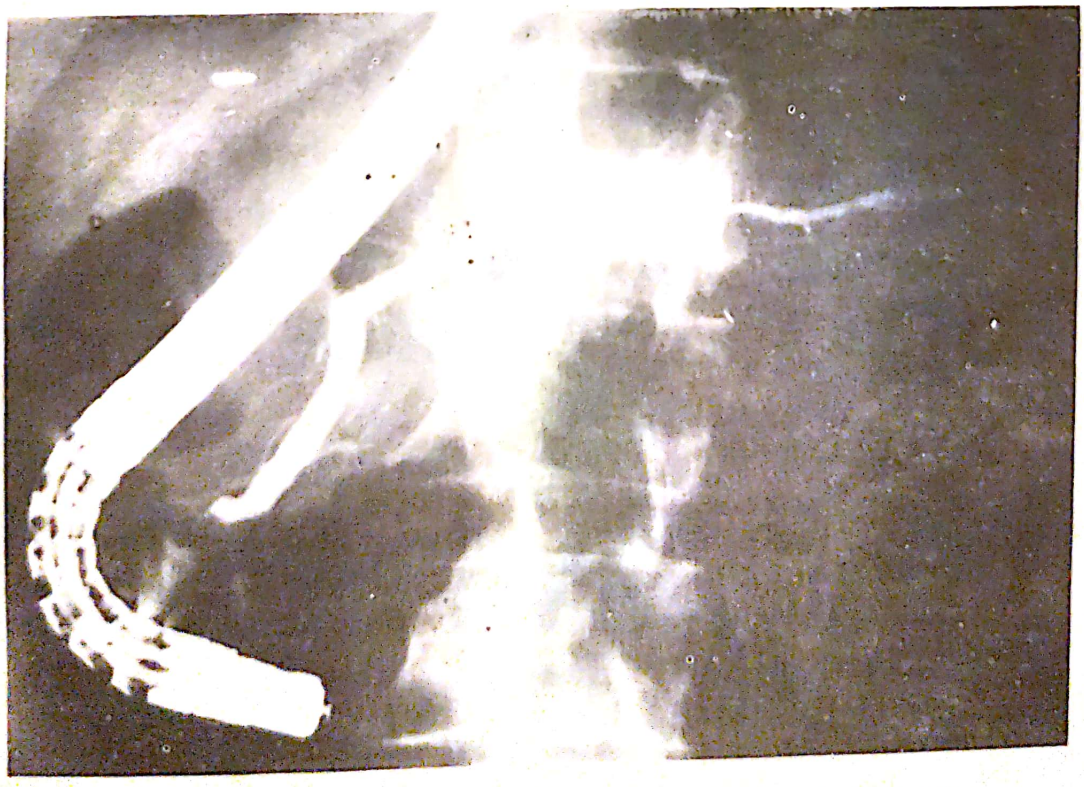


Fig. 20. Pancreatogramă normală — aspect de „pseudostrictură".

Scanned with OKEN Scanner

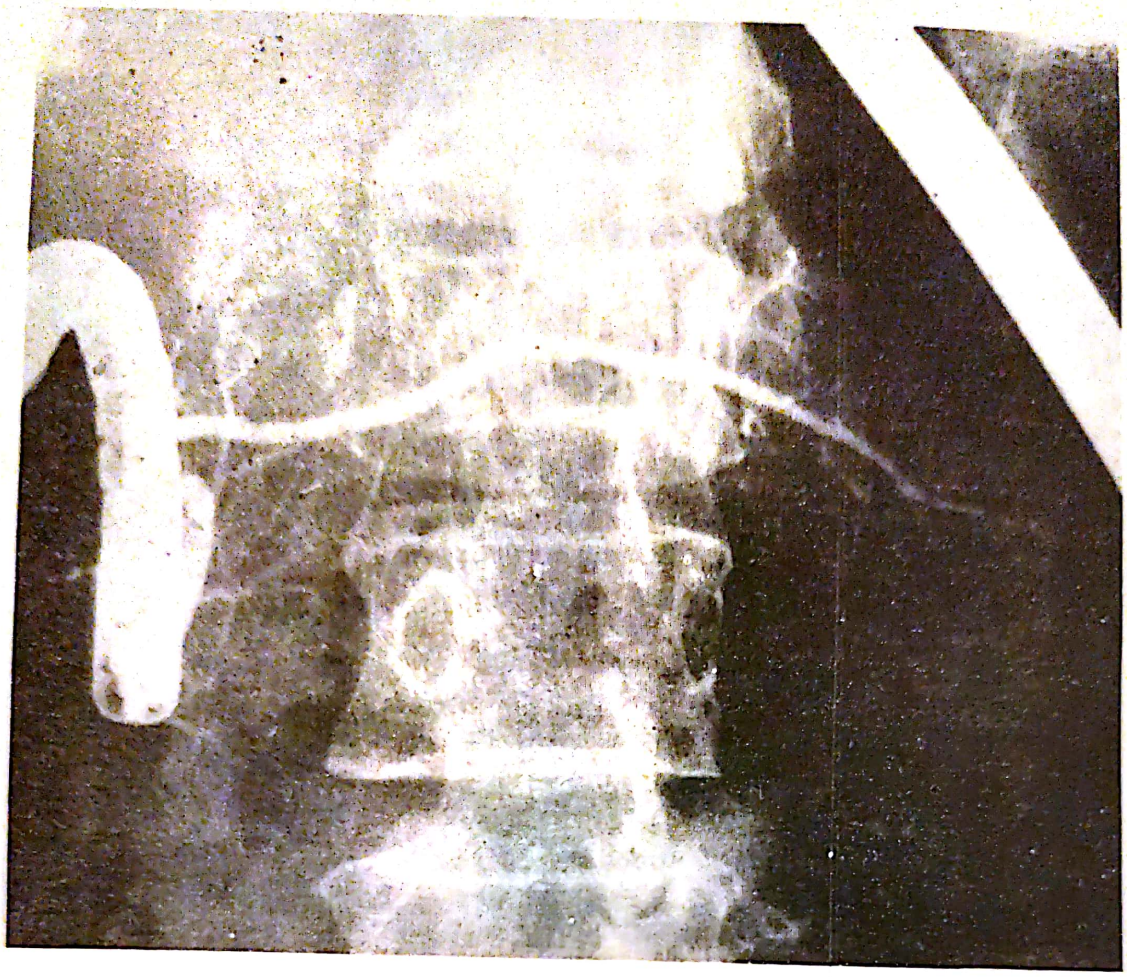


Fig. 21. Pancreatogramă normală — canal Wirsung cu ramificațiile sale laterale.

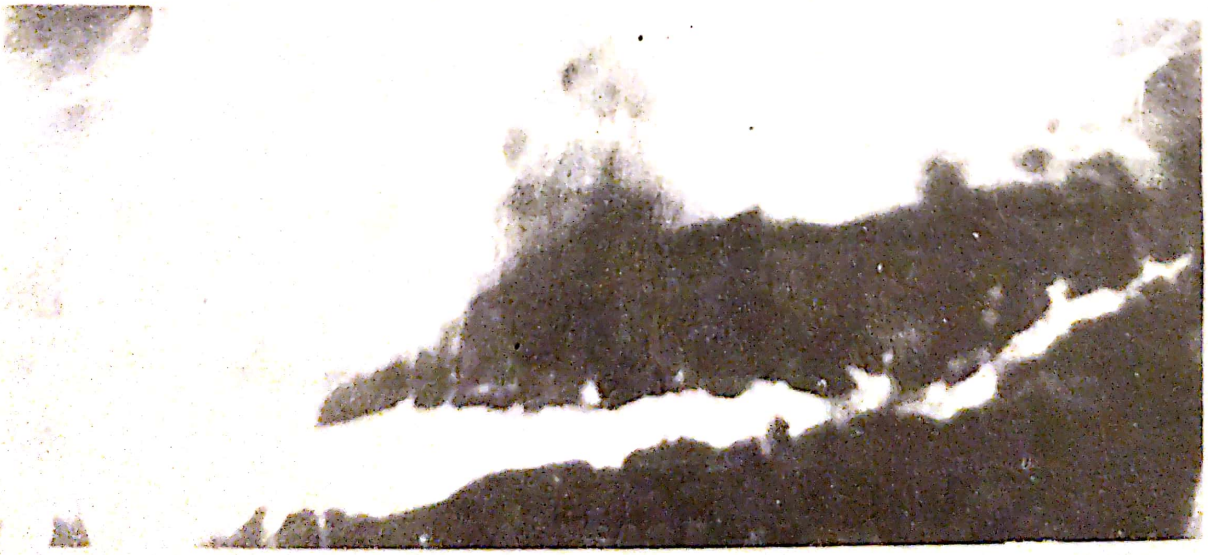
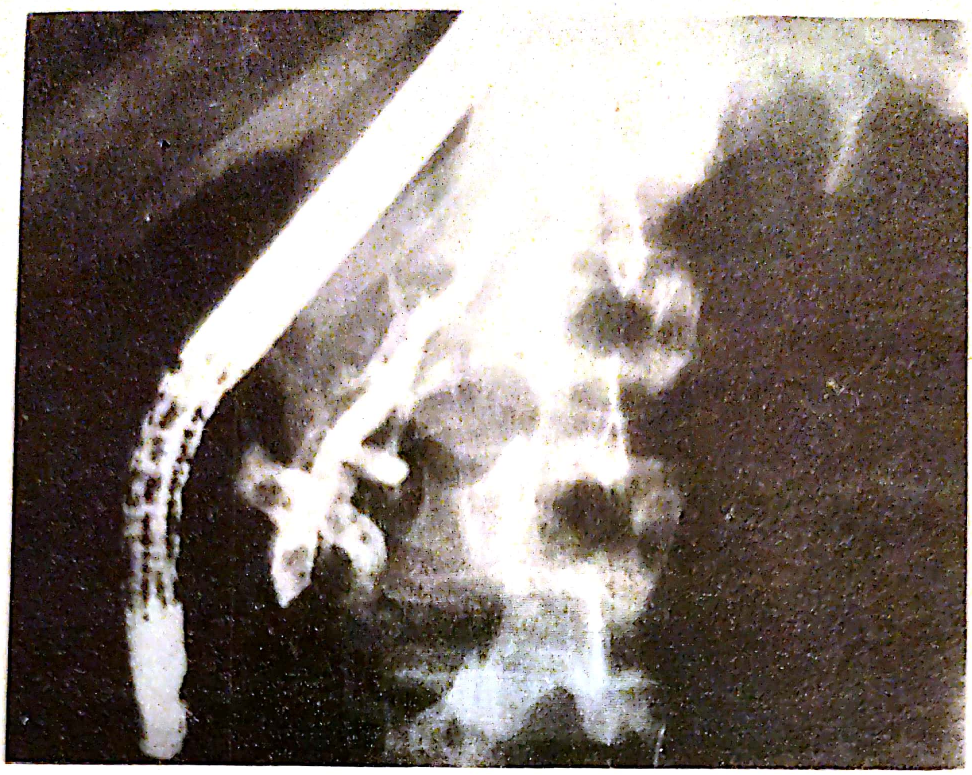


Fig. 22. Pancreatită cronică — dilatație neuniformă a canalului Wirsung.

Scanned with OKEN Scanner



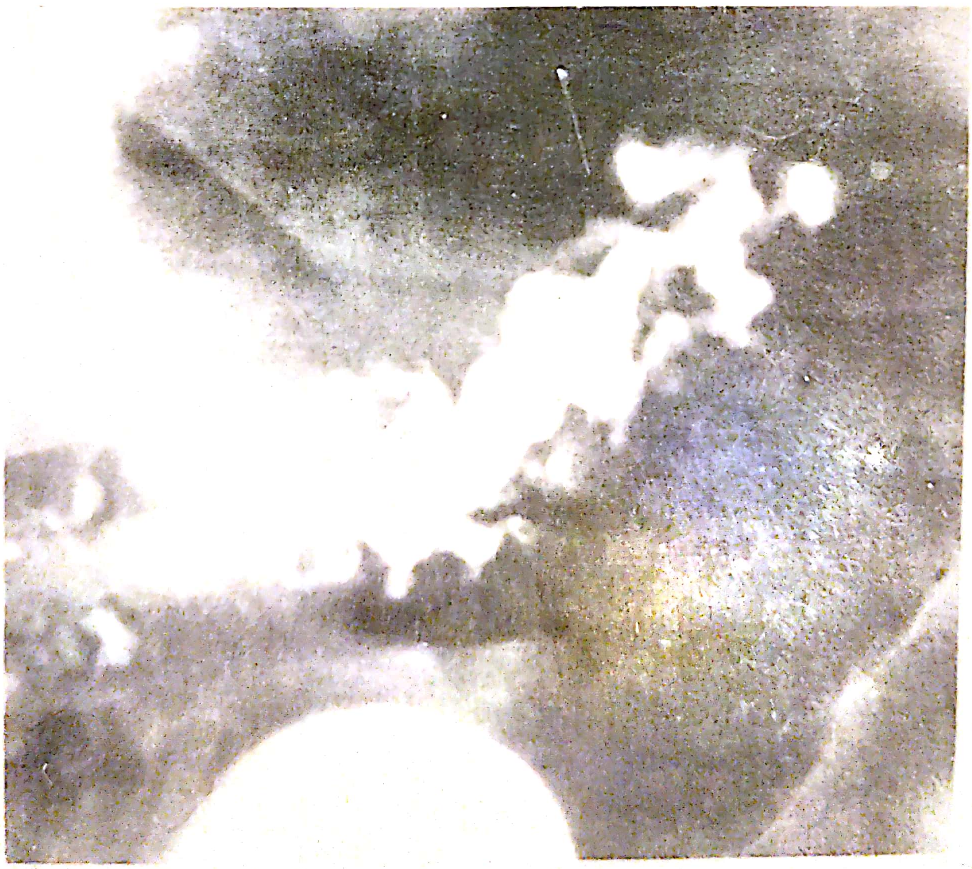


Fig. 23. a. Calculi multipli şi dilatarea sistemului canalar ; b. Canal pancreatic principal dilatat, torsionat, dilatarea ramificaţiilor laterale.

Scanned with OKEN Scanner

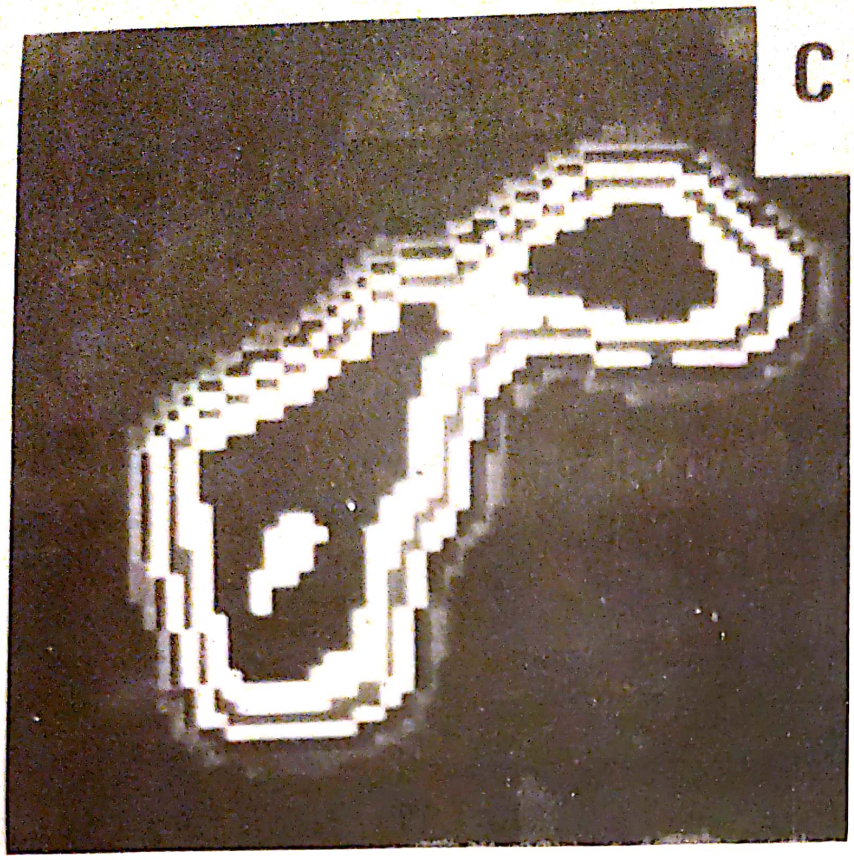


Fig. 24. Imagine scintigrafică pancreatică normală

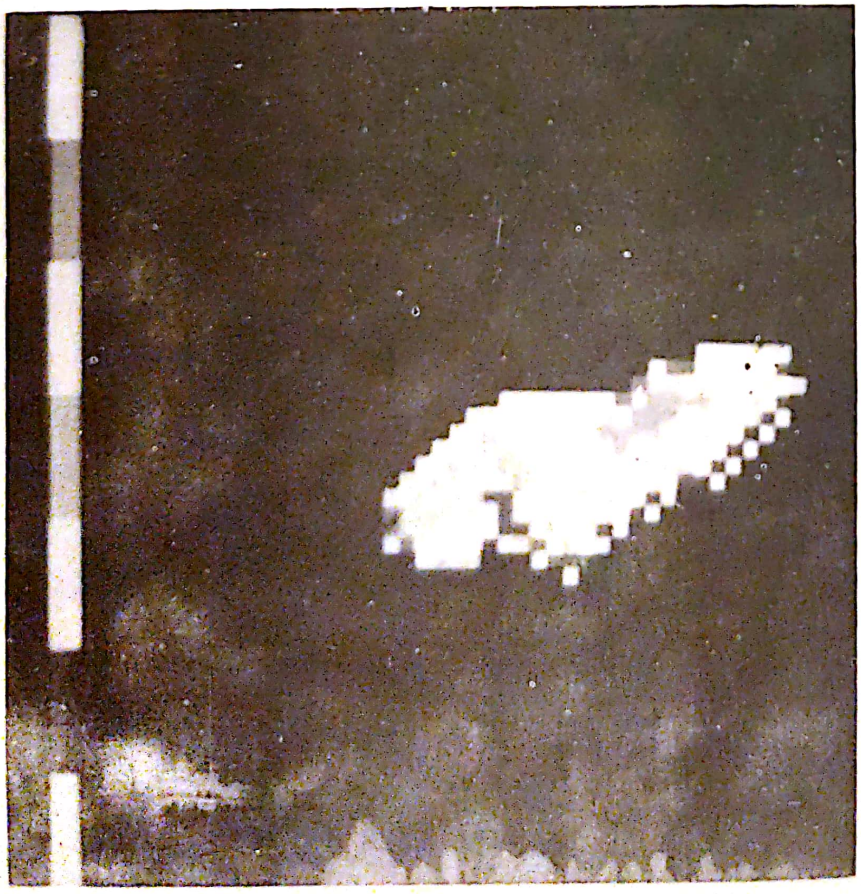
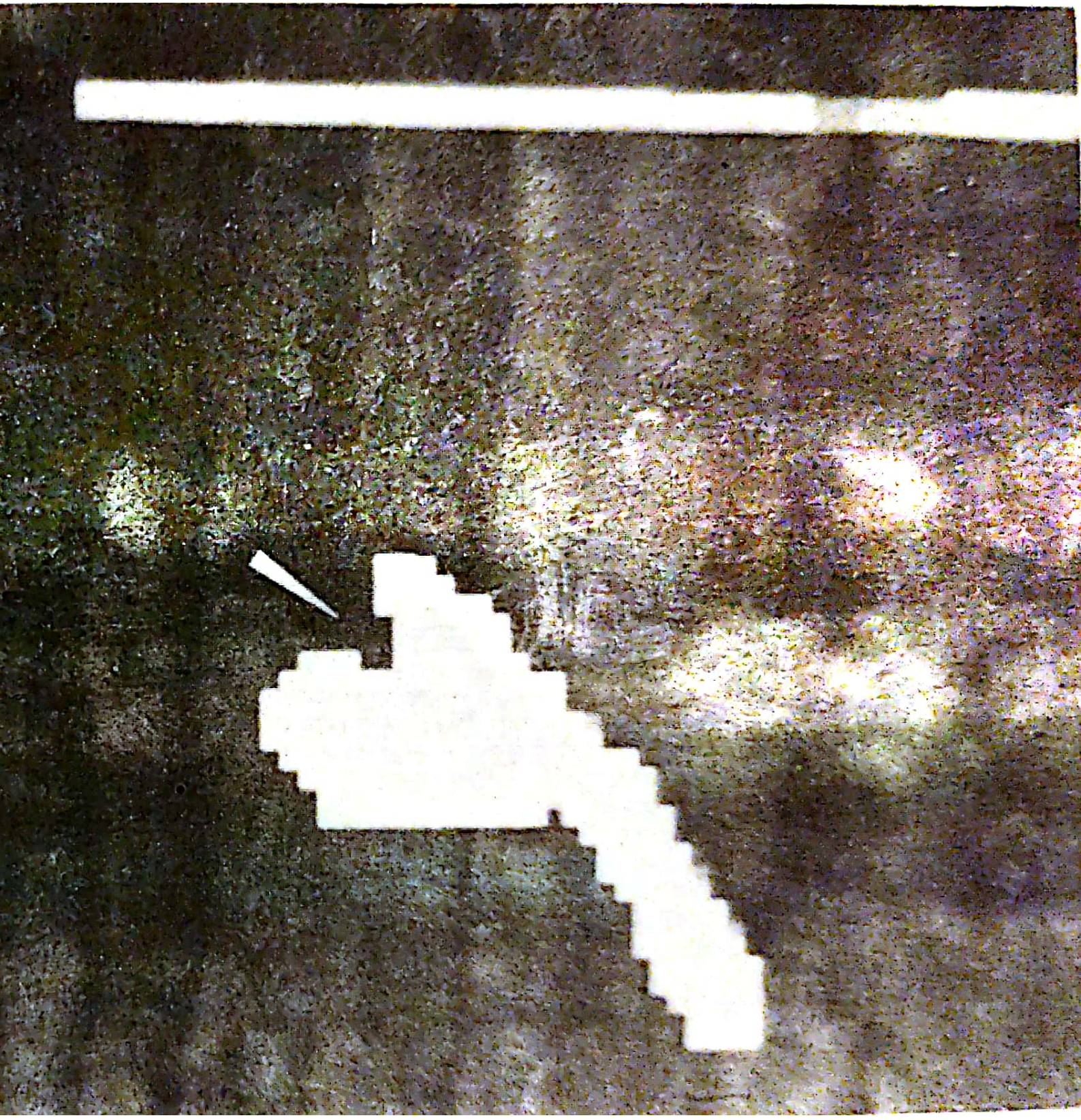


Fig. 25. Scintigrafie pancreatică în pancreatita cronică (delimitare neregulată, fixare neomogenă)

Scanned with OKEN Scanner



Scanned with OKEN Scanner

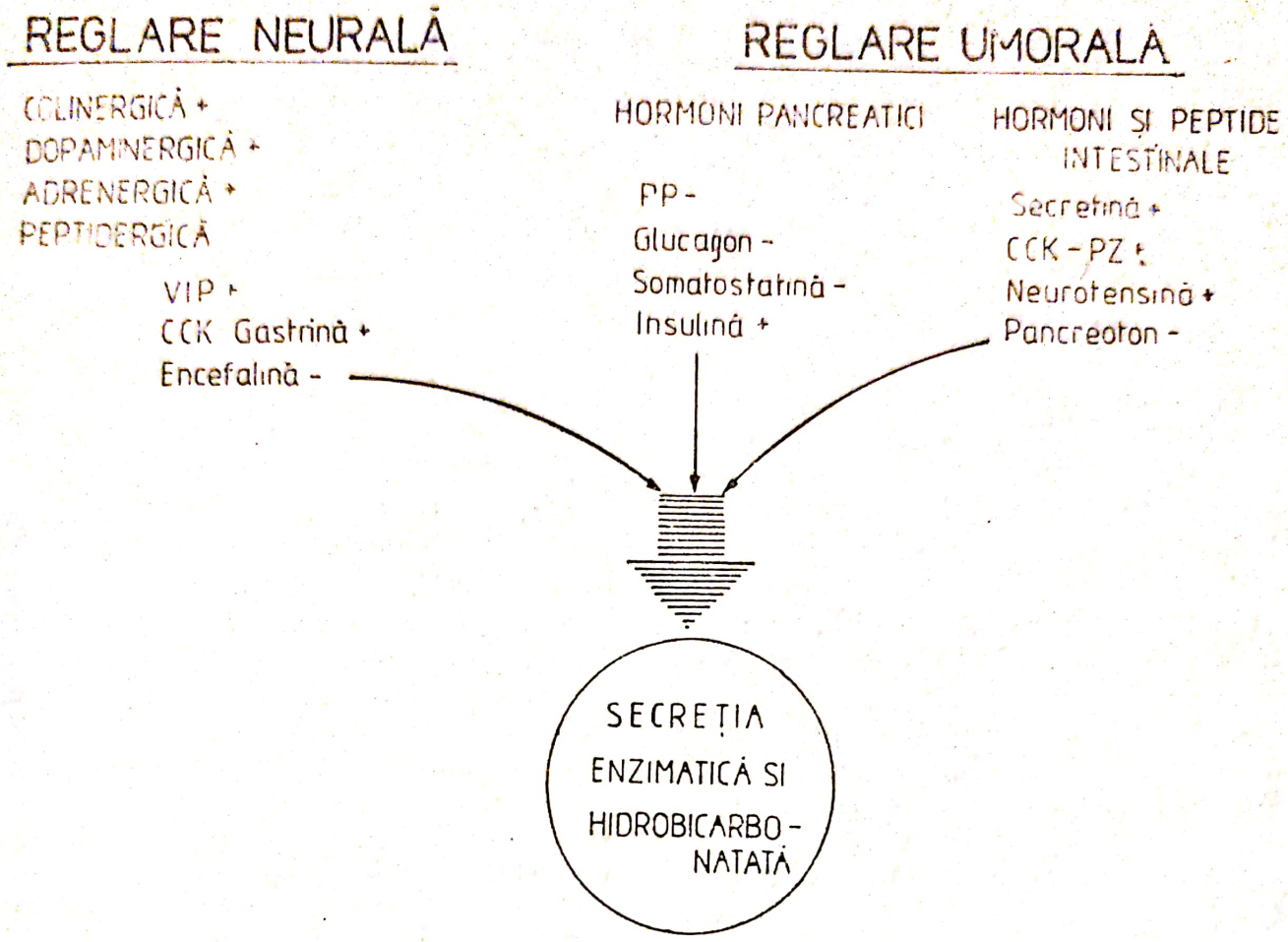


Fig. 27. Reglarea secreției exocrine pancreatice (după W. J. Chey, 1986)

mănătoare între conținutul canalar și parenchimul înconjurător, dilatația ductală este detectabilă într-un număr limitat de cazuri. Valoarea metodei ar consta în diferențierea pancreatitei cronice de cancerul pancreatic.

VII.3. TESTE FUNCȚIONALE PANCREATICE

VII.3.1. FUNCȚIA EXOCRINĂ PANCREATICĂ

Secreția exocrină pancreatică, care cuprinde două componente majore: secreția enzimatică și hidroelectrolitică se află sub controlul unui mecanism neurohormonal complex (fig. 27).

Secreția enzimatică. Celulele acinare sintetizează și secretă enzime digestive și elaborează concomitent o secreție izotonică bogată în clorură de sodiu, activitatea lor fiind modulată de peptide hormonale și neurotransmițători (tabelul XXVII).

Substanțele reglatoare acționează asupra unor receptori specifici de membrană, legarea de receptori fiind urmată de eliberarea sau sinteza unor mesageri intracelulari, care, activînd efectorii (proteine structurale sau reglatoare), determină producerea efectelor biologice, respectiv secreția enzimatică și cea hidroelectrolitică.

În funcție de mesagerii intracelulari se disting două grupe de agenți reglatori:

— Agoniștii β-adrenergici, secretina și VIP, care stimulează secreția prin creșterea concentrației intracelulare de

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXVII

Agenți reglatori ai secreției pancreatice
(după Hootman și Williams, 1981)

Substanțe reglatoare	Mesagerul intracelular	Acțiunea
Acetilcolină, CCK	Ca^{++}, DAG	Secreția de enzime digestive, suc pancreatic bogat în clor, sinteza de enzime digestive, efect trofic.
Bombezina, substanța P	Ca^{++}	Secreția de enzime digestive.
Secretina, VIP	AMP ciclic	Stimulează sau potențează secreția de enzime digestive; secreție de suc pancreatic.
Insulina, EGF	Necunoscut	Potențarea secreției de enzime digestive.
Somatostatina	,,	Inhibiția secreției

cAMP (Case și colab., 1972; Pearson, 1984);

— Acetilcolina, CCK și bombezina, care acționează prin creșterea concentrației citozolice de Ca^{++} liber (Ochs și colab., 1983).

Creșterea concentrației intracelulare de cAMP sub acțiunea secretinei și VIP are loc prin activarea adenilciclazei în membrana plasmatică a celulei acinare (Robberecht și colab., 1982), iar efectul secretinei este potențat de inhibitorii de fosfodiesterază.

Secretagogii al căror efect este mediat de creșterea concentrației citozolice de Ca^{++} liber, acționează atît prin eliberarea calciului din sediile de stocaj (membrana plasmatică, reticulul endoplasmatic și mitocondrii), cît și prin favorizarea influxului de calciu în celulă prin deschiderea canalelor de calciu ale membranei (Hootman și Williams, 1987). Creșterea concentrației intracelulare de calciu este mediată de hidroliza fosfolipidelor membranare, indusă de legarea agenților reglatori de receptorii specifici. Hidroliza fosfatidilinozitol-4,5-bifosfatului [(Ptd-Ins 4,5) P_2] determină mobilizarea calciului prin două mecanisme: eliberarea directă a ionului de calciu legat de suprafața internă a membranelor plasmatice în urma procesului de hidroliză și acțiunea stimulatoare de mesager intracelular pe care o exercită unul dintre produșii de hidroliză inozitol-1,4,5 trifosfatul [Ins (1,4,5) P_3] asupra eliberării calciului din sediile de stocaj nemitocondrial, în principal din reticulul endoplasmatic rugos (Orchard și colab., 1984). Calciul eliberat formează cu calmodulina complexul Ca^{2+}-calmodulină (Vandermeers și colab., 1975). O acțiune nu mai puțin importantă o are și al doilea produs de hidroliză, diacilglicerolul (DAG), care este principalul activator al proteinkinazei C, cu rol central în reglarea exocitozei (Nishizuke, 1984).

Calea finală, prin care acționează mesagerii intracelulari, o constituie fosforilarea proteinelor prin activarea proteinkinazelor. La nivelul celulei pancreatice acinare s-a individualizat existența a trei sisteme de activare a proteinkinazelor: cAMP, Ca^{2+}-calmodulina și diacilglicerolul (fig. 28).

Secreția hidroelectrolitică are două componente: acinară și canaliculară.

— Componenta acinară. Exocitoza enzimelor pancreatice este acompaniată de elaborarea unei secreții izotonice bogate în NaCl, care are menirea să asigure mediul apos pentru solubilizarea enzimelor. Producerea acestei secreții hidroelectrolitice de către celula acinară se face prin translocarea ionilor Na^+ și Cl^- de la nivelul polului bazal la cel luminal al celulei acinare. Mecanismele secreției de apă și electroliți, de către celula acinară, sînt mai bine precizate pentru secreta-

Scanned with OKEN Scanner

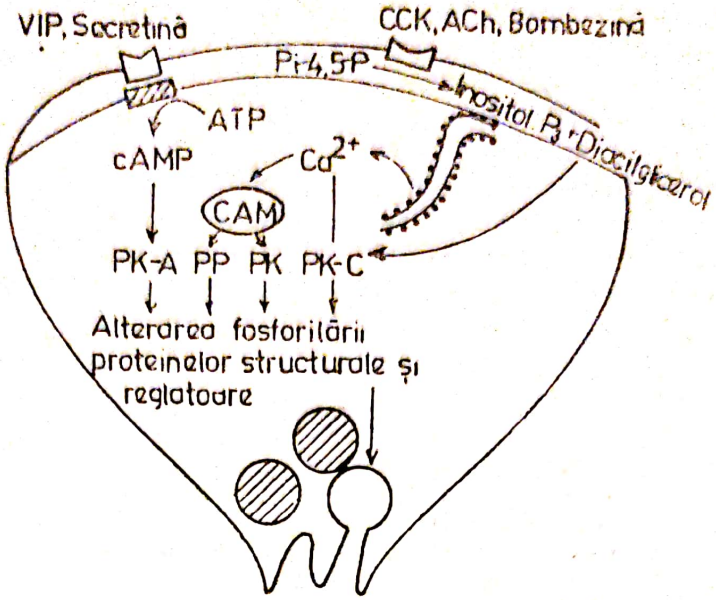


Fig. 28. Mecanismul secreției acinare pancreatice (după S. R. Hootman și J. A. Williams, 1987).

gogii care acționează prin mobilizarea Ca^{2+}, intracelular, care determină deschiderea canalelor specifice de cationi la nivelul membranei plasmatice. Creșterea conductanței pentru K^+ la polul contraluminal duce la creșterea intrărilor de Na^+ și Cl^- în celulă, probabil cuplat cu un sistem de cotransport Na^+—2 Cl^-K^+ (Schulz, 1986, 1987). La nivelul polului luminal al membranei se presupune existența unui canal de transport al clorului, activat de Ca^{2+}, prin care se efectuează ieșirea clorului din celulă, urmată de cea a sodiului și a apei (Petersen și Maruyama, 1984). Cercetările actuale nu au precizat încă rolul jucat în secreția acinară hidroelectrolitică de către agenții secretagogi care acționează prin intermediul creșterii cAMP.

— Componenta canaliculară. Masa redusă a celulelor canaliculare, care nu reprezintă decît 2—4% din masa țesutului pancreatic, și dezvoltarea tardivă a tehnicilor de studiu al secreției canaliculare explică, în parte, dificultățile de a preciza ponderea și mecanismele acestei componente în realizarea secreției pancreatice.

Funcția principală a celulelor canaliculare este secreția de apă și bicarbonat iar sistemul hormonal major este reprezentat de secretină. Cercetări corelative între structură și funcție, efectuate asupra secretinei, a analogilor săi sintetici și a VIP, au evidențiat că legarea de receptorul de membrană și realizarea efectului de stimulare a secreției pancreatice depinde de conservarea în structura secretinei a grupului carboxilic al acidului aspartic din poziția a treia (Bodanszky, 1974). Mesagerul intercelular al secretinei este cAMP. Secreția de lichid și bicarbonat se află, de asemenea, sub control adrenergic, agoniștii β-adrenergici avînd efecte stimulatoare (Hubel, 1970). Ionul de bicarbonat este transportat din interstițiu în lumenul canalar împotriva gradientului electrochimic. Această mișcare transepitelială a ionului bicarbonat are la bază, foarte probabil, un transport activ al ionului H^+ din celulă în interstițiu. Se presupune că există un sistem de cotransport cuplat Na^+/H^+, localizat la nivelul polului bazal al celulelor canalare, dependent de activitatea ATP-azei Na^+—K^+ care furnizează energia pentru transportul activ al ionului H^+. La nivelul

polului luminal, cAMP acționează fie prin deschiderea unor căi de conducere a ionului bicarbonat, fie printr-un mecanism combinat, care constă în existența unei căi de conducere a clorului, paralel cu un schimb $Cl^- - HCO_3^-$ (Schulz, 1987).

Secreția pancreatică finală este rezultatul amestecului dintre secreția acinară, bogată în enzime și clorură de sodiu, secretată foarte probabil cu debit fix, cu cea canaliculară, bogată în bicarbonați, secretată cu debit variabil sub acțiunea, în principal, a secretinei.

Explorarea pancreasului exocrin se poate realiza atît prin metode directe, cît și indirecte (tabelul XXVIII).

Tabelul XXVIII

Teste funcționale pancreatice

Teste de explorare funcțională directă
Evaluarea capacității secretorii
Determinări efectuate asupra conținutului duodenal
— teste de stimulare hormonală
— teste radioizotopice
Determinări efectuate asupra sucului pancreatic pur
— secreția enzimatică și electrolitică
— markeri biochimici
Evaluarea capacității de sinteză
Teste de explorare funcțională indirectă
Teste care necesită intubația duodenului
Testul Lundh
Teste de perfuzie duodenală
Teste care explorează capacitatea de digestie
Teste orale
— testul pancreolauril
— testul BNT—PABA
Explorarea utilizării lipidice
Determinarea enzimelor serice și fecale
Teste evocatoare
Polipeptida pancreatică
Testul Schilling dublu

VII.3.1.1. TESTE FUNCȚIONALE DIRECTE

VII.3.1.1.1. *EXPLORAREA CAPACITĂȚII SECRETORII PANCREATICE*

VII.3.1.1.1.1. TESTE DE STIMULARE HORMONALĂ

Principiul și indicațiile testelor

Testele de explorare a capacității secretorii apelează la stimularea secreției pancreasului exocrin prin administrarea exogenă de secretagogi, bazîndu-se pe prezumția că o scădere a capacității pancreasului de a secreta bicarbonat și enzime indică o alterare funcțională a pancreasului exocrin și că doza de hormoni stimulanți care exercită un efect maximal asupra organului normal exercită un efect asemănător și asupra pancreasului bolnav. Testele de stimulare presupun existența unui paralelism între gradul alterațiilor morfologice și funcționale.

Avînd în vedere costul și dificultățile tehnice ale explorărilor directe invazive prin stimularea hormonală, acestea tind să fie restrînse la următoarele indicații: incertitudine diagnostică după efectuarea testelor de explorare cu adresă morfologică neinvazive (ecografie, TC) sau invazive (CPRE); de-

Scanned with OKEN Scanner

terminarea cauzei unui sindrom malabsorbtiv neelucidat; stabilirea dozei eficiente de fermenți pancreatici pentru tratamentul insuficienței exocrine, în situațiile în care nu se obține răspunsul terapeutic așteptat, și determinarea gradului insuficienței exocrine pancreatice înaintea unui tratament chirurgical, care are ca scop efectuarea unei rezecții pancreatice (DiMagno și Clain, 1986).

Cu toate inconvenientele, testele invazive directe rămîn „standardul de aur" la care se raportează rezultatul celorlalte explorări funcționale (DiMagno, 1982).

Secretagogi utilizați:

— Secretina. Administrarea de secretină explorează secreția hidroelectrolitică pancreatică (funcția hidrochinetică). Dozele de secretină care determină un răspuns maximal al debitului de bicarbonat sînt cuprinse între 0,9 UC/kg/corp/h (UC = unități clinice) (Konturek, 1970) și 4 UC/kg corp/h (Wormsley, 1968). Deși se consideră că dozele mari de secretină („testul augmentat") ar crește acuratețea testului (Dreiling și colab., 1974), utilizarea acestor doze este limitată de prețul de cost și efectele secundare (manifestări vasomotorii, diaree). Administrarea secretinei se face i.v., în bolus (Burton și colab., 1960), în perfuzie continuă (Banwell și colab., 1967) sau chiar subcutanat (Isenberg și Grossman, 1969). În unele centre se preferă administrarea i.v. rapidă, în 2 minute, de o UC secretină/kg, urmată de stimularea prin perfuzie prelungită, timp de 2 ore, cu secretină, o UC/kg corp/h asociată cu ceruletid (Malfertheiner și colab, 1986).

— Colecistokinina (CCK). Administrarea de CCK explorează capacitatea de secreție enzimatică (funcția ecbolică a pancreasului). Se utilizează atît CCK, cît și CCK octapeptid (CCK-8) sau decapeptidul sintetic — ceruleina. Dozele de CCK care determină un răspuns enzimatic maximal sînt cuprinse între 0,125—0,250 CHRU/kg corp/h (CHRU = unități Crick-Harper-Raper) (Go și colab., 1970). Răspunsul maximal se obține cu 31 ng/kg corp/h, în administrare izolată, sau cu 13 ng/kg corp/h în administrare asociată cu 0,3 UC/kg corp/h de secretină (You și colab., 1985). Ceruleina se utilizează în doze cuprinse între 70—120 ng/kg corp/h, creșterea dozei asociindu-se cu reducerea debitului enzimatic (Ribet și colab., 1976)). Administrarea se face pe cale i.v.

Asocierea de secretină 0,5 UC/kg corp/h și ceruleină 75 ng/kg corp/h determină un răspuns maximal al secreției de bicarbonat și enzime (Ribet și colab., 1976).

— Bombezina este un tetradecapeptid care stimulează selectiv secreția enzimatică pancreatică, probabil prin eliberarea CCK endogene și printr-o acțiune directă „CCK-like" asupra receptorilor hormonali (Boyd și Wormsley, 1987). Se utilizează în doze de 9 ng/kg corp/min în testele pancreatice cu răspuns seric (teste evocatoare) sau asociată cu secretina pentru stimularea secreției enzimatice.

Condiții ale eficienței testelor

Pentru a obține rezultate reproductibile și comparabile, stimularea directă trebuie să respecte trei principii: administrarea pe cale i.v., în perfuzie continuă, folosirea dozelor care să producă o secreție pancreatică maximală și selectarea și exprimarea cantitativă a parametrilor care să permită cea mai bună discriminare.

— Modul de administrare al secretagogilor. Administrarea substanțelor stimulante în bolus determină un răspuns rapid dar de scurtă durată care nu poate discrimina între subiecții cu pancreatite cronice și lotul de control, datorită unei mari suprapuneri a valorilor obținute în cele

Scanned with OKEN Scanner

două situații (Cavallini și colab., 1978). S-a stabilit că în timp ce la normali, debitul de bicarbonat și enzime tinde să crească progresiv sau rămîne stabil în cursul stimulării, la subiecții cu pancreatită cronică se produce o scădere progresivă a secreției exocrine pancreatice, care însă, nu poate fi surprinsă, uneori, decît prin prelungirea stimulării timp de cel puțin 90 minute (Gullo și colab., 1976). În termeni fiziopatologici se consideră că în timp ce stimularea prin injectarea rapidă a secretagogilor ar testa „rezerva actuală" a pancreasului, tehnica administrării în perfuzie continuă determină o stimulare mai completă și prelungită a masei unității secretorii măsurînd „rezerva potențială" pancreatică, rezultatul său fiind o expresie mai adecvată a masei funcționale restante. Tehnica stimulării prelungite permite astfel decelarea nu numai a formelor severe de insuficiență exocrină pancreatică, în care este scăzută rezerva actuală, ci și a celor latente sau ușoare, cu rezervă funcțională „actuală" normală, dar cu scăderea capacității de rezervă „potențială" (Gullo, 1987).

Dozajul și asocierile substanțelor secretagoge. Dozele care determină un răspuns maximal sau submaximal, capabil să discrimineze între subiecții normali și cei cu insuficiență exocrină pancreatică oscilează între limite destul de largi și nu există încă o standardizare riguroasă a dozajului. Dozele se aleg în funcție de experiența diferitelor colective de cercetători, iar opțiunea pentru un singur secretagog sau asocierea lor se face în funcție de posibilitatea laboratorului de a urmări unul sau mai mulți parametri secretori.

În cercetările noastre am utilizat asocierea de secretină 0,5 UC/ kg corp/h (Hoechst AG) și ceruletid 75 ng/kg corp/h (Farmitalia Carlo-Erba) în perfuzie prelungită timp de 2 ore. Asocierea determină un răspuns secretor de bicarbonat similar cu administrarea izolată a 2 UC secretină/kg corp, iar răspunsul enzimatic este maximal (Ribet și colab., 1976), întrucît cei doi hormoni potențează secreția de bicarbonat și au un efect aditiv asupra secreției de enzime (You și colab., 1985).

Parametrii urmăriți și modul de exprimare al rezultatelor. Pentru obținerea unei mai bune discriminări trebuie selectați nu numai parametrii urmăriți: volum, secreție de bicarbonat și enzime, ci și modul lor de exprimare: concentrație sau debit. Pentru testul cu secretină, este preferabilă urmărirea numai a volumului secretor și răspunsului secretor în bicarbonat, deoarece determinarea enzimatică dă rezultate nereproductibile. Explicația rezidă în faptul că secretina nu este un stimulent enzimatic direct. Creșterea concentrației și debitului enzimatic după secretină se datorește „efectului de spălare" produs de secretină, care antrenează enzimele preformate stocate în celulele acinare și canalele pancreatice, în așa-zisul „spațiu mort" (Lagerlof, 1963). În testele combinate se urmăresc toți parametrii secretori: volum, bicarbonat și enzime.

Este preferabilă exprimarea rezultatelor ca debit de bicarbonat și de enzime și nu ca și concentrație, pentru că, în felul acesta, se minimalizează efectele diluției variabile ale conținutului duodenal prin bilă și secreția intestinală. În plus, debitul este condiționat de proprietățile secretorii ale celor două componente: acinară și canalară și de dinamica complexă a procesului secreției, care include, nu numai secreția zimogenilor preformați, ci și zimogenii nou sintetizați.

Exprimarea cantitativă a rezultatelor ca debit de bicarbonat sau enzime presupune aspirația adecvată a conținutului duodenal sau utilizarea de markeri neresorbabili: polietilenglicol sau vitamina B_{12}—^{57}Co (Worning, 1978). Se

pare că prin utilizarea sondelor cu dublu lumen, care permit aspirarea concomitentă a conținutului gastric și a celui duodenal, se pot obține rezultate comparabile cu cele care utilizează markerii (Wormsley, 1978).

Trebuie subliniat că în ciuda unor încercări de standardizare a tehnicilor de stimulare și a celor de determinare a activității enzimatice, este aproape imposibilă o comparare în termeni cantitativi a rezultatelor diferitelor centre (Otte, 1985). Cu toate acestea se poate afirma că valoarea discriminativă cea mai bună se obține în ordine descrescîndă prin determinarea tripsinei, chimotripsinei, lipazei și elastazei (Boyd și Wormsley, 1987). Determinarea amilazei dă rezultatele cele mai inconstante, probabil și datorită contaminării conținutului duodenal cu amilaza salivară deglutiționată, care poate reprezenta peste 20% din activitatea amilazică totală (Brock, 1987), încît o explorare corectă ar trebui să recurgă la evaluarea izoamilazei pancreatice (Frederiksen și colab., 1985).

Pentru o mai bună discriminare, este de dorit să se recurgă la un număr mai mare de parametri, incluzînd determinarea volumului, a debitului de bicarbonat și a celui enzimatic.

În cercetările noastre, am urmărit volumul, concentrația și debitul de bicarbonat (metodă titrimetrică) precum și debitul enzimatic: amilaza (metoda Richterich și Phadebas-amylase-test), lipaza (Lipase-test Boehringer), chimotripsina și tripsina (metode enzimatice) în sucul duodenal recoltat în condiții bazale și după stimularea cu secretină, ceruletid, în perfuzie continuă timp de două ore, utilizînd sonda pancreatică cu dublu lumen (Schmarsow — William Cook Europe).

Volumul secreției înregistrează diferențe semnificative între martori și pancreatitele cronice (tabelul XXIX).

Tabelul XXIX

Volumul secreției pancreatice

Lot	Volum ml/h	
Control	150 ± 15	
Pancreatite ușoare/ moderate	110 ± 12	$p < 0,05$
Pancreatite severe	70 ± 14	$p < 0,05$

În ciuda marilor variații individuale, volumul secreției duodenale după stimulare poate fi considerat un indice al funcției exocrine pancreatice (Howat și Braganza, 1981), el înregistrînd scăderi mai importante în formele obstructive.

Concentrația de bicarbonat scade constant, paralel cu gradul insuficienței funcționale (tabelul XXX), deși determinarea concentrației nu este cel mai bun indicator, avînd în vedere posibila diluție a conținutului duodenal.

Tabelul XXX

Concentrație de bicarbonat

Lotul	Concentrația (mEq/l)	
Martori	88 ± 5,3	
Pancreatite ușoare/ moderate	55 ± 3,8	$p < 0,05$
Pancreatite severe	28 ± 7,5	$p < 0,05$

În condiții normale, concentrația de bicarbonat depășește 80 mEq/l în toate probele urmărite după stimularea cu secretină (Dreiling și Hollander, 1950), o concentrație sub 80 mEq/l după testul de stimulare, denotînd existența unei insuficiențe exocrine pancreatice. Dacă concentrația în oricare dintre probele recoltate secvențial după stimulare atinge sau depășește 80 mEq/l, funcția pancreatică este normală (Toskes, 1985).

Determinarea concentrației de bicar-

Scanned with OKEN Scanner

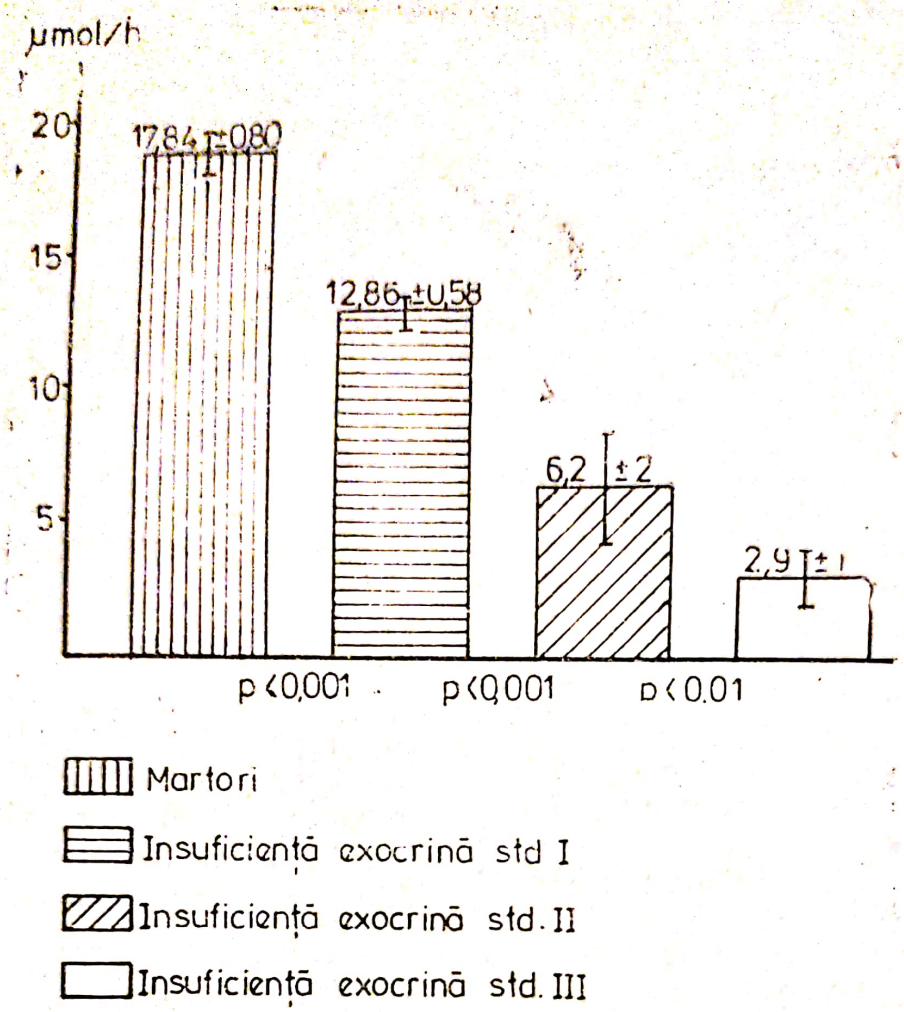


Fig. 29. Debitul de bi arbonat

bonat permite chiar și o stadializare a insuficienței exocrine pancreatice. În insuficiența pancreatică severă, concentrația de bicarbonat scade sub 50 mEq/l, iar în insuficiența ușoară/moderată, se situează între 60—80 mEq/l.

Se consideră că determinarea bicarbonatului după administrarea de secretină este un indice sensibil și util în diagnosticul pancreatitelor cronice, putînd fi utilizată chiar ca parametru unic, în absența posibilităților de dozare enzimatică. Combinînd informațiile obținute prin determinarea volumului secreției și concentrației bicarbonatului în pancreatita cronică se pot diferenția trei tipuri de comportament: scăderea concentrației de bicarbonat și a volumului, care constituie comportamentul cel mai obișnuit; scăderea concentrației de bicarbonat cu volum normal sau eventualitatea cea mai rară, concentrație normală de bicarbonat cu volum scăzut (Toskes, 1985).

Debitul de bicarbonat, scade evident, realizînd o departajare netă a pancreatitelor față de lotul martor (Fig. 29). Debitul maxim de bicarbonrat se corelează mai bine decît debitul enzimatic, atît cu gradul modificărilor morfologice, evidențiate prin CPRE, cît și cu gradul atrofiei acinare (Heij și colab., 1986), cu toate că există cel puțin 10% cazuri în care secreția de bicarbonat este normală în ciuda existenței modificărilor morfologice, exprimate prin prezența calcificărilor pancreatice și a alterării aspectului pancreatogramei (Lankisch și colab., 1983, 1986).

Scanned with OKEN Scanner

Debitul enzimatic

— *Debitul amilazei.* Determinarea debitului orar al amilazei evidențiază o bună discriminare între lotul de control și pancreatite, dar nu și între forma ușoară și cea medie de insuficiență exocrină pancreatică (fig. 30). Avînd însă în vedere faptul că amilaza duodenală totală reflectă atît activitatea izoenzimei pancreatice, cît și a celei salivare, valoarea determinării debitului amilazic este redusă.

— Calculul debitului *lipazei* (fig. 31), tripsinei (fig. 32) și chimotripsinei (fig. 33) are valoare diagnostică superioară celui al amilazei, diferențele fiind evidente nu numai între lotul martor și pancreatite, dar și între diferitele stadii de insuficiență exocrină pancreatică. Analiza dinamică a comportamentului secretor al enzimelor pancreatice evidențiază la lotul martor o creștere progresivă în timpul procesului de stimulare, atingînd valoarea maximă la două ore, în timp ce în pancreatitele cronice, creșterea este lentă, redusă cantitativ, corespunzînd unei rezerve funcționale diminuate, iar vîrful secreției se obține la 90 de minute, cu o scădere ulterioară.

S-a crezut multă vreme că, datorită faptului că secreția enzimelor pancreatice se face paralel și nu există disociații între ele (Burton și colab., 1960), pentru diagnosticul insuficienței exocrine este suficientă aprecierea comportamentului după stimulare a uneia sau a două enzime, în funcție de posibilitățile laboratorului clinic. Cercetări ulterioare, efectuate prin recoltarea de suc pancreatic pur, pe cale endoscopi-

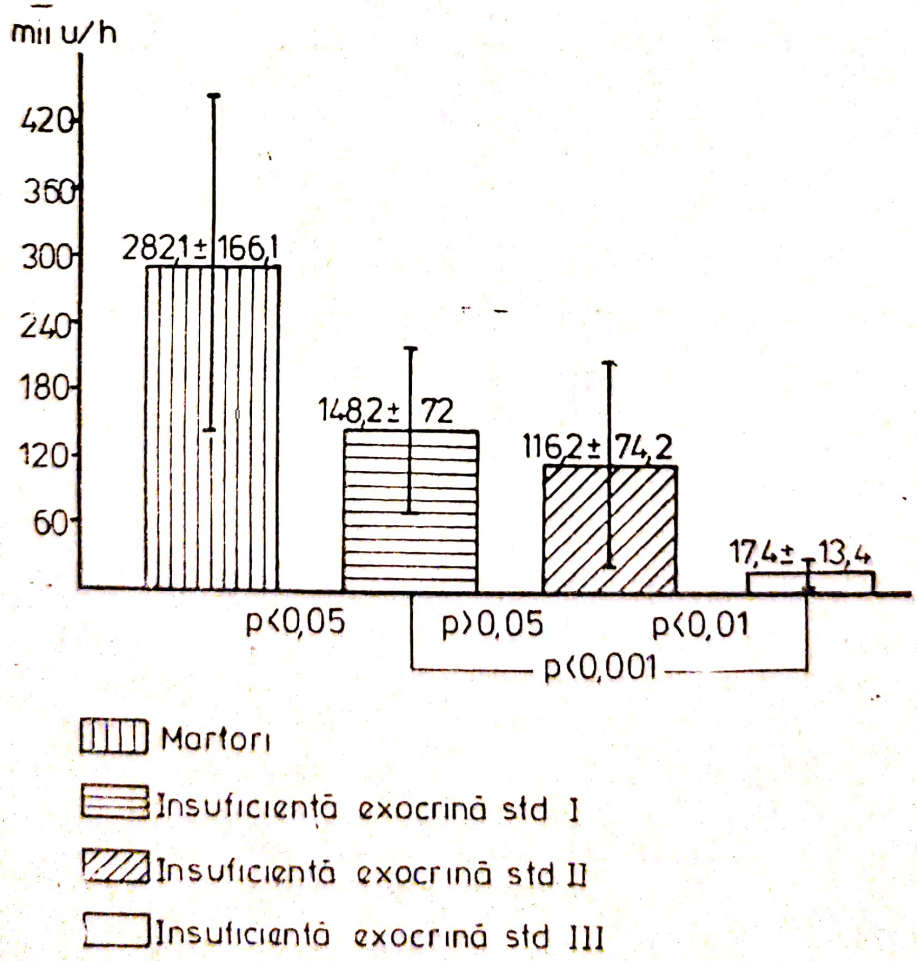


Fig. 30. Debitul amilazei

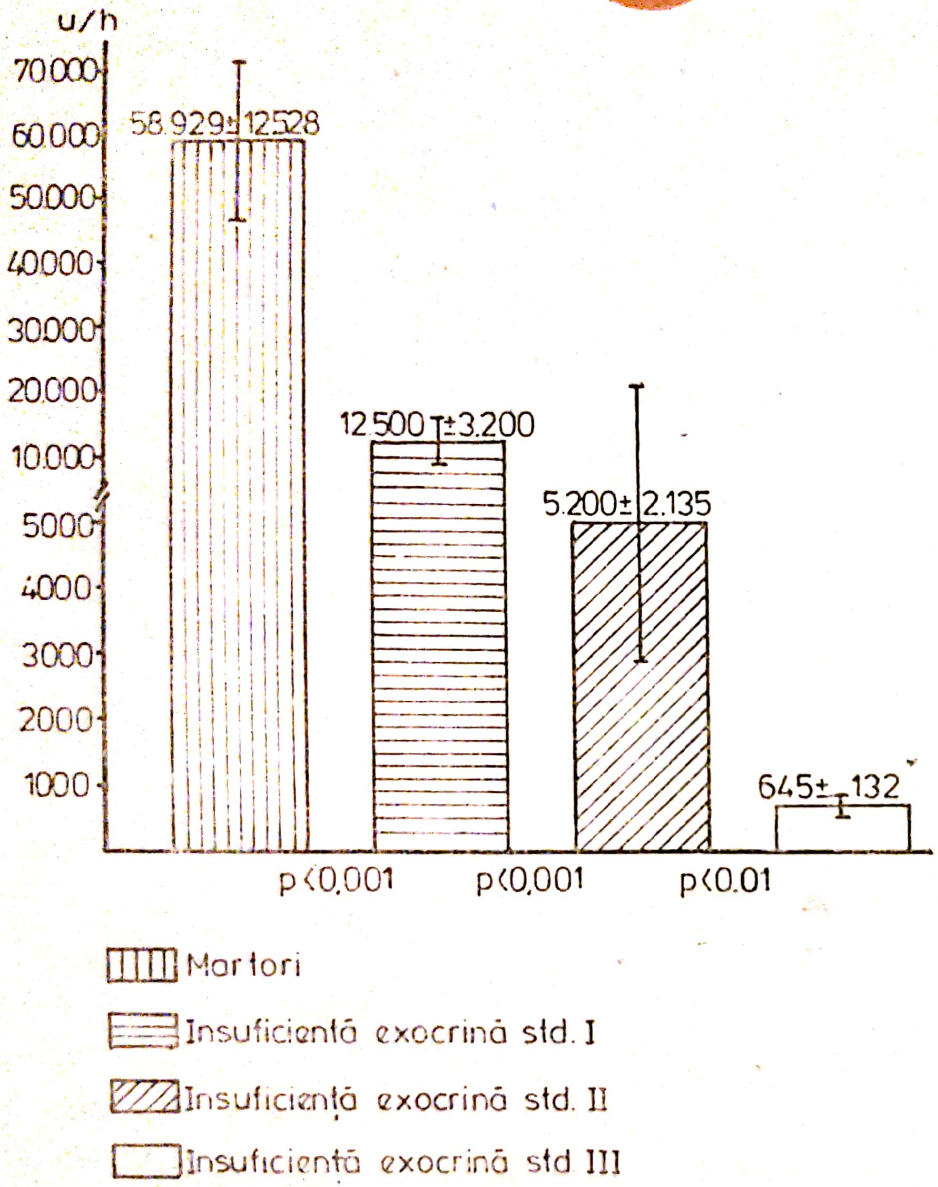


Fig. 31. Debitul lipazei

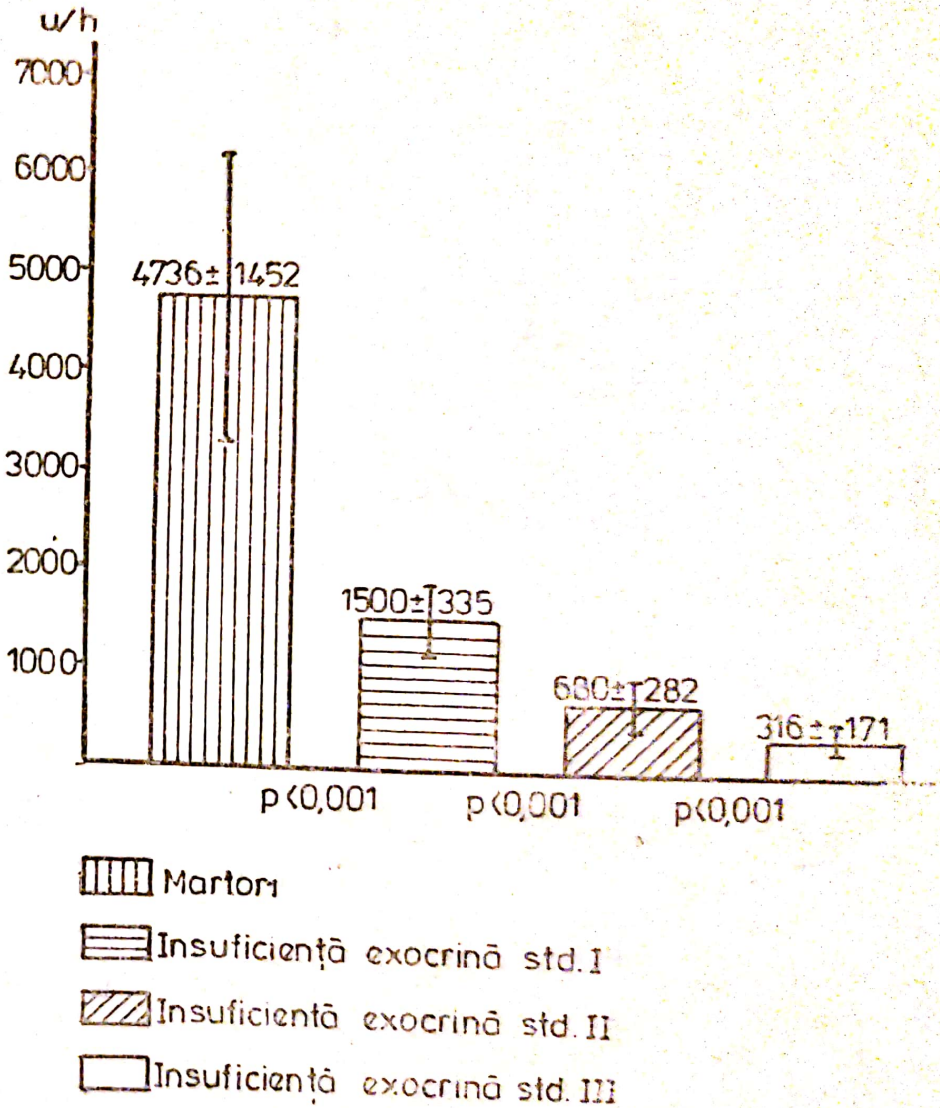


Fig. 32. Debitul chimotripesini

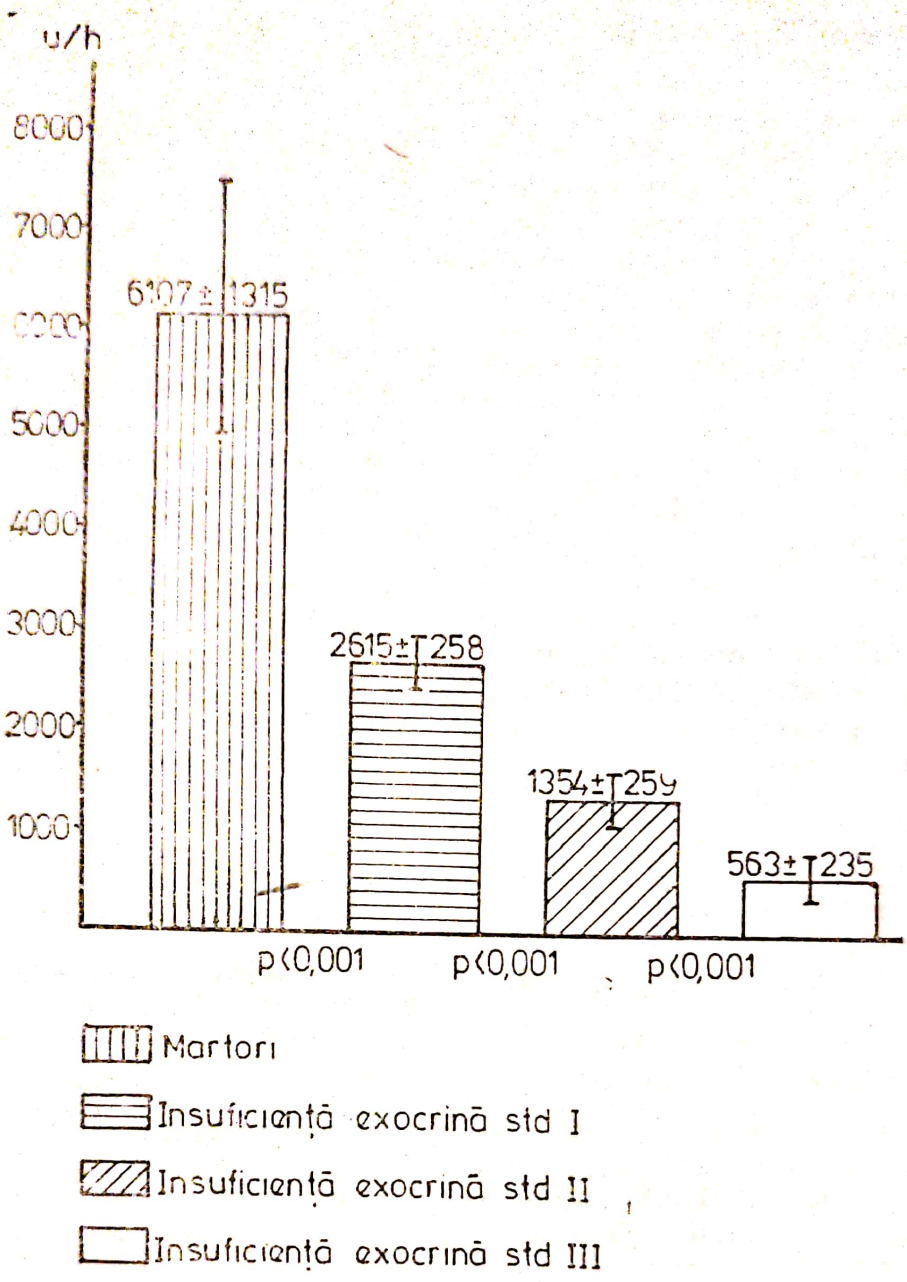


Fig. 33. Debitul tripsinei

că, neagă existența unui paralelism secretor (Rinderknecht și colab., 1978). Comportamentul disociat al enzimelor pancreatice a fost de altfel stabilit și în condiții patologice, iar disocierea este mai evidentă în stadiile inițiale ale pancreatitei. Aceste constatări obligă la determinarea debitului unui număr mai mare de enzime pentru a crește șansele de a surprinde insuficiența funcțională în stadiile latente sau ușoare. Se acceptă că determinarea debitului elastazei în conținutul duodenal după stimulare constituie cel mai sensibil parametru pentru decelarea insuficienței funcționale, iar raportul dintre debitul elastazei/debitul amilazei este un indice fidel al capacității de secreție enzimatică în bolile pancreatice (Mizuno și colab., 1985).

Scanned with OKEN Scanner

Valoarea diagnostică a testelor secretorii

Se apreciază că determinarea răspunsului secretor pancreatic după stimularea hormonală are o sensibilitate de 85—90% și o specificitate de 80—90% (DiMagno și Clain, 1986). Apelînd la un sistem de analiză discriminantă a valorii testului de stimulare cu secretină-CCK, selectînd ca indicatori media concentrației chimotripsinei și debitul maximal de bicarbonat, s-a calculat o funcție discriminantă după formula: $Z = 0{,}05 \times MCC + 0{,}14 \times PBO - 4{,}36$ (MCC = concentrația medie a chimotripsinei; PBO = vîrful debitului de bicarbonat), după care se obține o foarte bună discriminare între normal și patologic. Sensibilitatea este de 83% (subiecții cu pancreatită cronică au un scor $Z<0$) și specificitatea de 88% (subiecții de control au un scor $Z>0$). Valoarea predictivă a unui test pozitiv cu secretină — CCK este 73%, iar valoarea predictivă a unui test negativ, de 93%, cu o acuratețe diagnostică de 87% (Heij și colab., 1986).

Sensibilitatea este grevată de rezultatele fals negative întîlnite în aproximativ 10% dintre cazurile de pancreatită cronică calcifiantă și în carcinoame care nu determină obstrucția ductului pancreatic proximal (DiMagno și colab., 1973). Specificitatea este grevată de rezultatele fals pozitive semnalate în diabetul zaharat, vagotomie tronculară sau selectivă (Regan și DiMagno, 1980), malnutriții severe, boli ale intestinului subțire (Gullo și colab., 1972), perioadă de refacere după pancreatita acută sau administrare de anticolinergice sau glucagon (Boyd și Wormsley, 1987). În diabetul zaharat, rezultatele fals pozitive constau în scăderea secreției de bicarbonat în 15% din cazuri și de enzime în 30% (Lankisch și colab., 1982), fără a se evidenția o corelație între modificările morfologice și cele funcționale (Wormsley, 1978). Vagotomia reduce capacitatea secretorie a pancreasului exocrin, ca răspuns la administrarea de secretagogi cu 25%, în principal pe seama secreției de bicarbonați (Wormsley, 1972, 1978), reducerea debitului enzimatic fiind rezultatul scăderii sensibilității față de substanțele stimulante (Malagelada și colab., 1974).

Rezultatele noastre sînt apropiate de cele din literatură (tabelul XXXI) (Grigorescu și colab., 1988). Menționăm că lotul de control a cuprins, pe lîngă subiecți fără afecțiuni pancreatice, și bolnavi cu intervenții chirurgicale gastrice (vagotomie, rezecție și boli intestinale).

Tabelul XXXI

Valoarea diagnostică a testelor de stimulare directă

	%
Sensibilitate nosografică	97,2
Specificitate nosografică	66,7
Valoarea predictivă a unui test pozitiv	87,8
Valoarea predictivă a unui test negativ	90,9
Eficiență	88,5

Stadializarea insuficienței funcționale exocrine pancreatice

Explorarea funcțională directă permite stadializarea insuficienței exocrine pancreatice în funcție de amplitudinea răspunsului secretor în bicarbonat și enzime. Deși pînă în prezent nu există o standardizare a criteriilor de încadrare pe clase funcționale, în literatura de specialitate se fac numeroase tentative de exprimare cantitativă a insuficienței exocrine (Lesi și colab., 1985; Ventrucci și colab., 1985; Hamano și colab., 1987).

Utilizînd testul cu secretină-ceruletid, am adoptat clasificarea pe clase funcționale a insuficienței exocrine pancreatice sugerată de Malfertheiner și colab. (1983) (tabelul XXXII).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXII

Stabilizarea insuficienței funcționale exocrine pancreatice

Stadiul	Parametri
0	Normal
I	Reducerea unei enzime < 50% Reducerea a două enzime < 25% sau Reducerea bicarbonatului < 50%
II	Reducerea enzimelor și/sau bicarbonatului > 50—75%
III.	Reducerea enzimelor și/sau bicarbonatului > 75%, cu sau fără steatoree

Reprezentarea grafică a comportamentului secretor în diferitele stadii de insuficiență exocrină pancreatică evidențiază superioritatea determinării lipazei și enzimelor proteolitice față de cea a amilazei (fig. 34) (Grigorescu și colab., 1987).

Corelația dintre modificările funcționale și substratul morfologic

Stabilirea corelației dintre substratul morfologic și modificările funcționale, evidențiate prin testele de stimulare, are importanță practică pentru evaluarea performanței testelor funcționale ca mijloc diagnostic, ca și pentru urmărirea eficienței diferitelor mijloace medico-chirurgicale de tratament ale pancreatitei cronice.

Absența unor corelații evidente între modificările histologice și tulburările secretorii (Adler și colab., 1976) au impus pentru multă vreme concepția improbabilității extrapolării rezultatelor funcționale asupra modificărilor morfologice. Existența corelațiilor morfofuncționale este însă atestată prin confruntarea directă a testelor secretorii cu modificările histologice identificabile pe piesa de biopsie. Se constată astfel o bună corelație între parametrii funcției hidrochinetice (volum, concentrație și debit de bicarbonat) și gradul alterațiilor ductale, și între concentrația medie a chimotripsinei (funcția ecbolică) și modificările canalare ca și între debitul maxim de bicarbonat și atrofia acinară (Heij și colab., 1986).

Odată cu răspîndirea mijloacelor de explorare cu adresă morfologică au apărut comunicări care atestă existența de fapt a unei corelații între gradul insuficienței funcționale exocrine și severitatea modificărilor sistemului canalar (Oguri, 1979, Braganza și colab., 1982). Cercetări corelative ale testelor funcționale, estimate cantitativ și încadrate stadial pe clase de insuficiență funcțională, și explorările morfologice efectuate prin TC (conform unui scor standardizat) și CPRE (interpretată de asemenea standardizat), au evidențiat existența unor corelații semnificative morfofuncționale. Insuficienței exocrine severe îi corespund modificări morfologice de stadiul III prin CPRE (dilatări, obstrucție, aspectul de „lanțuri de lacuri") sau modificări severe computertomografice (calcificări, ectazie ductală, atrofie). În schimb, în insuficiența exocrină ușoară, modificările morfologice pot fi absente sau discrete, ceea ce impune o asociere a mijloacelor morfologice și funcționale de diagnostic.

Cercetările noastre, care au analizat corelația dintre examenul ecografic, ca mijloc de explorare morfologică, și testele funcționale pancreatice, evidențiază, în general, o bună corelație, cu atît mai semnificativă, cu cît gradul modificărilor morfofuncționale este mai exprimat (fig. 35).

Corelațiile morfofuncționale permit ca, cel puțin în prezența unor modificări funcționale încadrabile în clasele de insuficiență severă sau moderată, să fie posibilă o estimare prezumtivă a substratului morfologic.

Scanned with OKEN Scanner

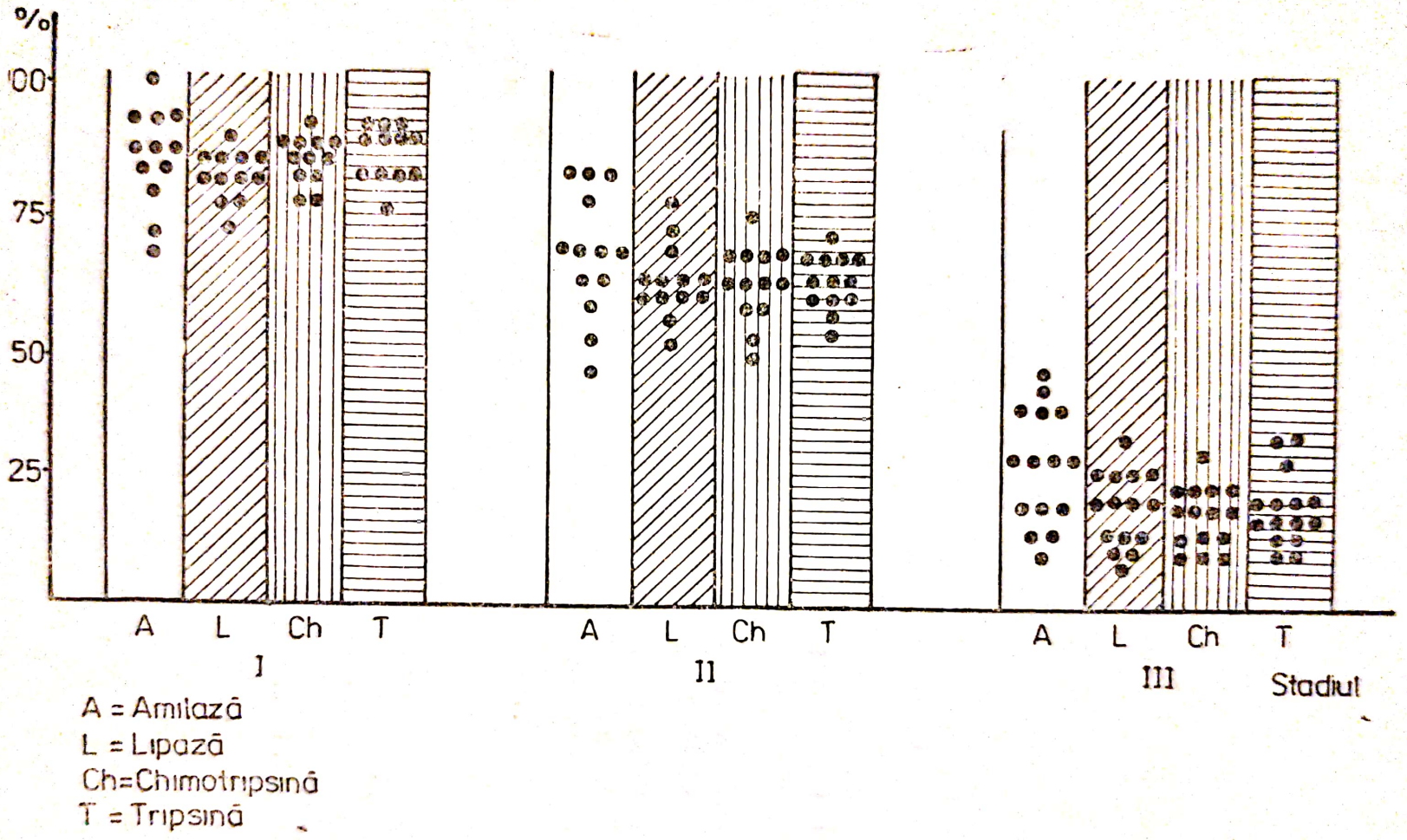


Fig. 34. Comportamentul secretor al enzimelor pancreatice în diferitele stadii de insuficiență pancreatică exocrină

Scanned with OKEN Scanner

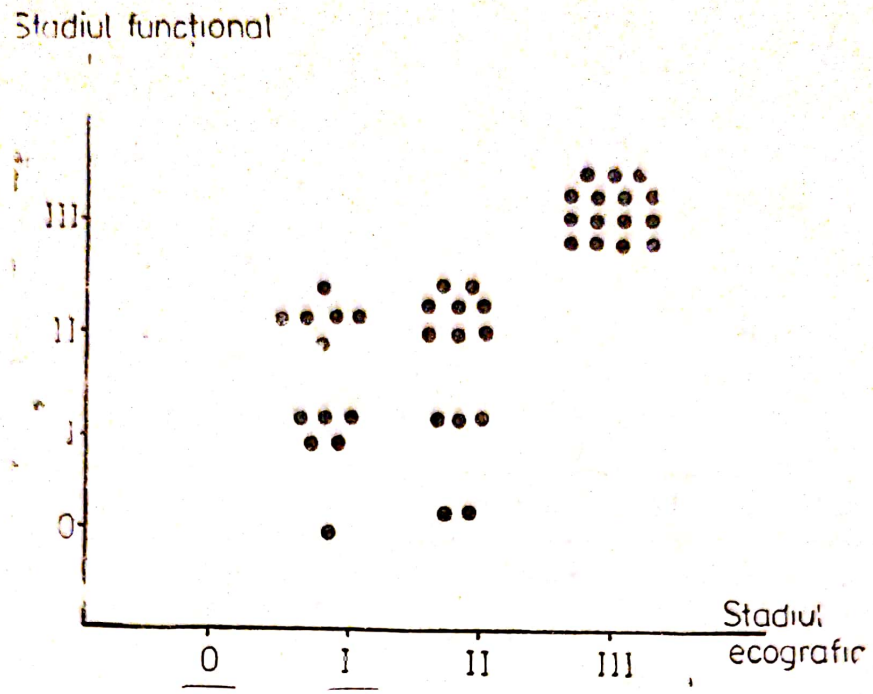


Fig. 35. Corelația dintre modificările funcționale pancreatice și cele morfologice, apreciate ecografic.

VII.3.1.1.1.2. TESTE RADIOIZOTOPICE

Testele se bazează pe capacitatea înaltă de sinteză proteică a pancreasului exocrin, care captează rapid și încorporează aminoacizii în proteinele-enzime destinate secreției (Hansson, 1959). În clinică, explorarea secreției enzimatice pancreatice se efectuează prin măsurarea radioactivității în aspiratul duodenal recoltat după administrarea i.v. a ^{75}Se-selenometioninei și stimularea pancreasului cu prînzul Lundh (Youngs și colab., 1971).

Analiza rezultatelor permite identificarea a trei tipuri de curbe ale radioactivității:

Curbă înregistrată la subiecții de control, care constă într-o creștere lentă în prima oră, urmată de o creștere rapidă, cu maximum la 120 min (fig. 36);

Curbă plată, înregistrată la subiecții cu pancreatită cronică, constînd într-o creștere lentă și de mică amplitudine a radioactivității în conținutul duodenal la 120—150 min (fig. 37);

Curbă cu două vîrfuri, înregistrată în pancreatita cronică, posibil datorită unei tulburări de drenaj a secreției pancreatice (Krajsko și colab., 1979), consecință a obstacolului la flux, produs de modificările inflamatoare și fibroase cronice (fig. 38).

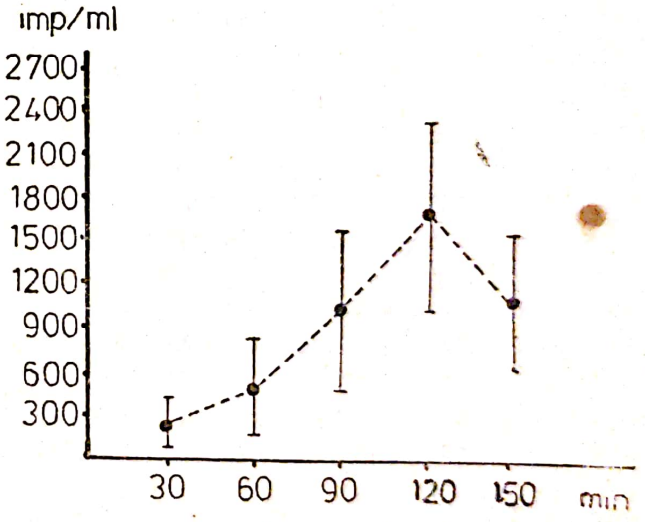


Fig. 36. Testul Youngs la o persoană de control

Testul reflectă mai curînd capacitatea secretorie decît cea de sinteză și se corelează bine cu activitatea triptică a conținutului duodenal după prînzul

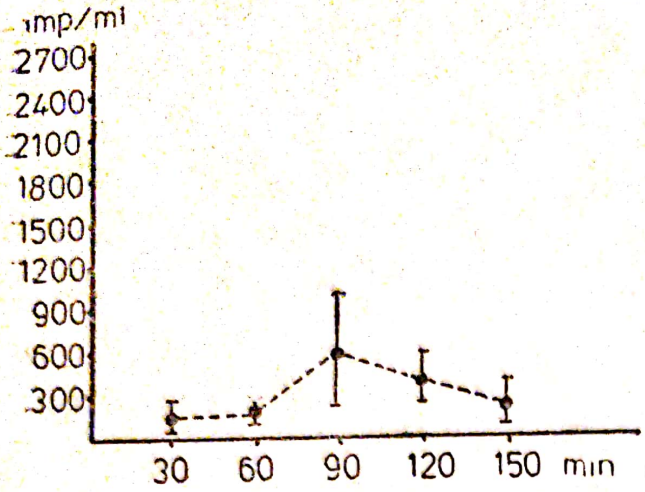


Fig.37. Testul Youngs în pancreatita cronică — curbă plată

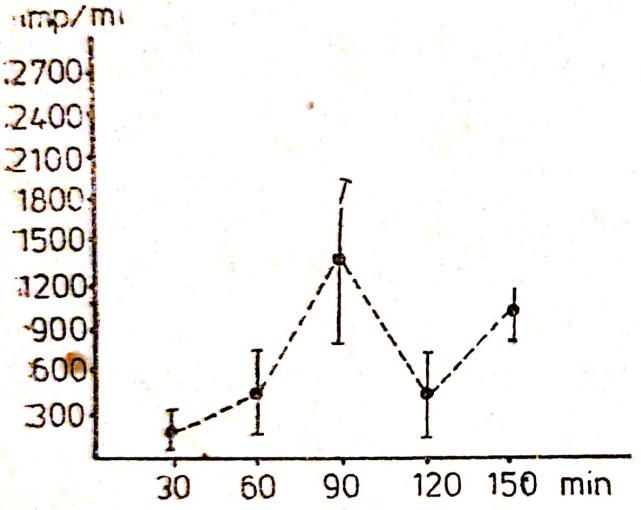


Fig. 38. Testul Youngs în pancreatita cronică — curbă cu două vîrfuri

Lundh (Youngs și colab., 1971), fiind considerat o alternativă de explorare în condițiile în care dotarea tehnică nu permite determinarea activității enzimatice.

Determinarea radioactivității în fracțiunea proteinică precipitată cu acid tricloracetic, după administrarea i.v. de ^{75}Se-selenometionină și stimularea cu secretină-pancreozimină, face posibilă o separare completă între subiecții cu și fără boli pancreatice, fiind superioară determinării activității amilazei și tripsinei în conținutul duodenal (Schichiri și colab., 1979).

Trebuie să se țină însă seama de lipsa de specificitate a testului, avînd în vedere că radioactivitatea măsurată în conținutul duodenal reprezintă o mixtură de proteine marcate cu sursă diferită: pancreatică, biliară, intestinală (Pointner și colab., 1975).

VII.3.1.1.1.3. DETERMINĂRI EFECTUATE PE SUCUL PANCREATIC PUR

Determinările efectuate pe conținutul duodenal recoltat după stimulare nu reflectă numai starea funcțională pancreatică, deoarece sucul pancreatic este contaminat cu secrețiile gastrică, biliară și duodenală. La aceasta se adaugă faptul că, în absența substratului pentru acțiunea enzimatică, amestecul de enzime activate poate fi subiectul autodigestiei (Rinderknecht și colab., 1987). Aceste dezavantaje sînt depășite prin recoltarea sucului pancreatic pur obținut prin canularea endoscopică a Wirsungului (Cotton, 1972).

Determinările efectuate pe sucul pancreatic pur, care reflectă mai fidel starea funcțională pancreatică, urmăresc măsurarea volumului și electroliților, determinarea enzimelor digestive și proteinelor totale, a hidrolazelor lizozomale și a unor proteine specifice (lactoferina, PSP, antigeni asociați tumorilor).

Determinarea volumului secretor și electroliților în condiții bazale și după administrarea de secretagogi nu aduce informații diagnostice decisive, existînd o largă suprapunere între lotul de control și pancreatite (Denyer și Cotton, 1979). Cercetările efectuate prin canularea Wirsungului au permis identificarea stării hipersecretorii în fazele inițiale ale pancreatitei cronice (Gregg și Sharma, 1976). Se semnalează, de asemenea, creșterea concentrației și debitului de calciu la subiecții cu pancrea-

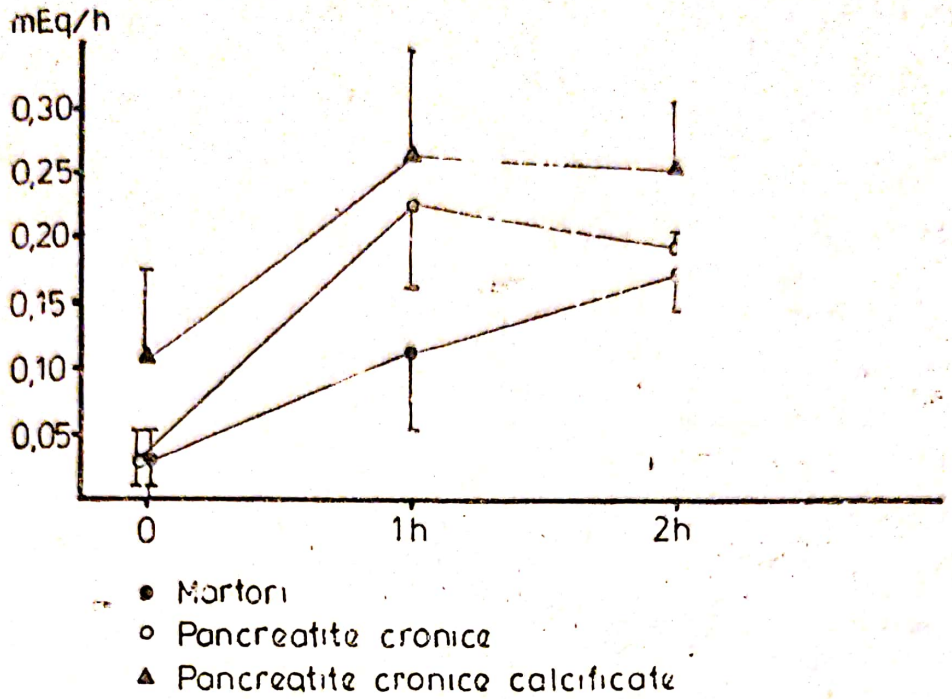


Fig. 39. Debitul de calciu în conţinutul duodenal la testul de stimulare.

tită cronică calcefiantă de etiologie etilică, ca și lipsa creșterii secreției de citrat, paralel cu cea de proteine, ca răspuns la stimularea cu CCK (Boustière și colab., 1985).

Cercetările noastre, efectuate pe conținutul duodenal recoltat înainte și după stimulare, evidențiază, de asemenea, creșterea concentrației și debitului de calciu la subiecții cu pancreatită cronică calcificată (fig. 39).

Proteinele totale și enzimele pancreatice. Cercetarea profilului secretor în sucul pancreatic recoltat după stimulare a evidențiat, în pancreatitele cronice, o concentrație înaltă a proteinelor totale (Renner și colab., 1978) și scăderea concentrației și debitului de tripsină și a inhibitorului pancreatic al tripsinei (Marks și colab., 1984). Amploarea scăderii inhibitorului pancreatic al tripsinei poate constitui un auxiliar valoros în diagnosticul cancerului pancreatic (Rinderknecht și colab., 1983).

Enzimele lizozomale. În pancreatita cronică, comportamentul enzimelor lizozomale depinde de stadiul evolutiv al bolii. În general, după stimularea cu CCK, debitul enzimatic este scăzut, cel al enzimelor lizozomale crescut și se evidențiază prezența unei activități proteolitice libere. În pancreatitele deosebit de severe, raportul dintre enzimele lizozomale/enzime digestive (β-D-glucuronidază/tripsină; α-D-glucuronidază/chimotripsină; leucin-naftilamidază/elastază) este crescut, la valori apropiate de cele semnalate în cancerul pancreatic încît determinarea acestui raport nu poate disocia între cancerul de pancreas și pancreatitele cronice severe (Rinderknecht și colab., 1983).

Markerii biochimici ai pancreatitei cronice:

— Lactoferina. În sucul pancreatic pur, concentrația lactoferinei este semnificativ crescută în pancreatita cronică (> 900 ng/ml), față de lotul de control (< 350 ng/ml) sau subiecții cu cancer de pancreas (Fedail și colab., 1979), autorii propunînd utilizarea raportului lactoferină/tripsină ca test cu valoare de discriminare între pancreatita cronică și cancerul pancreatic.

Scanned with OKEN Scanner

Raportul lactoferină/proteine totale în sucul pancreatic pur, obținut după stimularea cu CCK, este considerat un criteriu util de separare a subiecților cu pancreatită cronică în stadiul precalcifiant sau calcifiant față de alte boli pancreatice (Multigner și colab., 1980).

secvențială cu secretină și CCK este asemănător cu cel al proteinelor totale și enzimelor digestive, atît la subiecții sănătoși, cît și în pancreatita cronică. În pancreatita cronică, se semnalează o scădere exprimată a concentrației PSP, indiferent de stadiul bolii și fără să

Tabelul XXXIII

Valoarea determinării lactoferinei în conținutul duodenal
(după Gaia și colab., 1985)

Parametru	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)
Lactoferină	72	91
Lactoferină/chimotripsină	85	91
Lactoferină/lipază	95	93

Valoarea raportului crește paralel cu severitatea pancreatitei.

Determinări paralele ale lactoferinei și enzimelor pancreatice, efectuate în conținutul duodenal, subliniază utilitatea diagnostică a acestor explorări (tabelul XXXIII)

Rezultate fals pozitive se întîlnesc în parazitozele duodenale, datorită prezenței, în sucul duodenal, a polimorfonuclearelor neutrofile, care conțin lactoferină, sau datorită infiltratului cu polimorfonucleare a peretelui duodenal invadat de paraziți și, extrem de rar, în cancerul pancreatic complicat cu angiocolită supurată (Gaia și colab., 1985). Cercetări recente semnalează creșterea concentrației de lactoferină și de enzime pancreatice (chimotripsină și tripsină) în conținutul duodenal la alcoolici asimptomatici și la alcoolici în perioada de recuperare după pancreatita acută, evidențiind lipsa de specificitate a determinării lactoferinei pentru diagnosticul pancreatitei cronice (Brugge și colab., 1988). Rezultate fals negative se pot înregistra în cazurile avansate de pancreatită cronică, probabil în raport cu distrucția progresivă a parenchimului secretor (Gaia și colab., 1985).

Proteina calculilor pancreatici. Profilul secretor al PSP după stimulare

existe o suprapunere între grupul de control și bolnavii cu pancreatită (Multigner și colab., 1985).

O direcție recentă de cercetare este deschisă de constatarea heterogenicității PSP, termen care desemnează de fapt o clasă de proteine cu greutăți moleculare diferite, și de faptul că în calculii pancreatici este reprezentată numai fracțiunea cu greutatea moleculară de 14.000, ceea ce impune identificarea funcției și semnificației diferitelor fracțiuni (Multigner, 1986).

VII.3.1.1.2. *EXPLORAREA CAPACITĂȚII DE SINTEZĂ*

Avînd în vedere că administrarea în bolus a ^{75}Se-selenometioninei determină dispariția rapidă a aminoacidului din circulație, acest mod de administrare nu este adecvat pentru măsurarea ratei încorporării unui aminoacid în proteinele-enzime sintetizate de pancreas, deoarece nu se asigură un nivel plasmatic constant al produsului încorporabil. S-a propus ca alternativă tehnica determinării ratei încorporării ^{75}-Se-selenometioninei în fracțiunea proteică precipitată cu acid tricloracetic, după

administrarea în perfuzie i.v. continuă a aminoacidului și în cursul stimulării pancreasului exocrin cu secretină-CCK (Boyd și colab., 1982). Prin această metodă se obține o separare completă între subiecții cu pancreatită cronică și lotul de control, evidențiindu-se o capacitate de sinteză superioară la lotul de pancreatite, care are ca bază morfologică un proces de hipertrofie a celulelor acinare funcționale restante. Metoda permite identificarea pancreatitei cronice în stadiile incipiente înainte de instalarea insuficienței exocrine pancreatice manifeste.

Prin utilizarea combinată a testului care investighează capacitatea de sinteză și determinarea debitului de bicarbonat după stimularea hormonală se obține o sensibilitate de 100% și o specificitate de 95% (Boyd și colab., 1985).

VII.3.1.2. TESTE DE EXPLORARE FUNCȚIONALĂ INDIRECTĂ

VII.3.1.2.1. *TESTE CARE NECESITĂ INTUBAȚIA DUODENALĂ*

Această categorie de explorări cuprinde teste care determină funcția pancreatică prin evaluarea răspunsului secretor la hormonii endogeni (secretină și CCK) eliberați de mucoasa intestinală după un prînz test sau prin perfuzarea cu soluție de acid clorhidric sau aminoacizi. Ele sînt teste indirecte deoarece nu se adresează direct parenchimului secretor pancreatic, ci mediat, prin eliberarea hormonilor endogeni, și nu permit o evaluare a capacității secretorii maxime a organului, ci mai degrabă a integrității funcționale a procesului digestiv complex desfășurat la răspîntia biliopancreatică.

Testul Lundh apelează la stimularea endogenă a pancreasului prin administrarea unui prînz test lichid cu compoziție standardizată: 6% grăsimi, 5% proteine și 15% hidrați de carbon (Lundh, 1962). Se utilizează mai frecvent aspirația pe fracțiuni de 30 min, cu determinarea activității enzimatice pe pool-ul colectat, preferîndu-se, în general, determinarea a cel puțin două enzime: tripsina (care este mai puțin sensibilă la modificările de pH și are valoare discriminativă mai mare) și lipaza (Ihse și colab., 1977). Exprimarea rezultatelor se face, de obicei, sub forma activității triptice medii. Avînd în vedere faptul că activitatea enzimatică este dependentă nu numai de rata secreției pancreatice, ci și de rata golirii gastrice, secreția biliară și intestinală, testul Lundh nu poate fi socotit ca un test cantitativ.

Alături de evidentele avantaje (simplitate, accesibilitate, reproductibilitate satisfăcătoare), testul are o serie de dezavantaje majore: se bazează pe eliberarea endogenă de hormoni duodenali, proces modificat în boli ale intestinului subțire (DiMagno și colab., 1972), eliberarea hormonală este condiționată de integritatea anatomică a tractului gastrointestinal, ceea ce îl face neaplicabil în rezecțiile gastrice Billroth II (Worning și colab., 1967) și nu se pretează la determinarea, ca parametri de control, a volumului secreției și a concentrației și debitului de bicarbonat.

Specificitatea testului este mai mică decît a stimulării hormonale directe, fiind apreciată la 83%. Rezultate fals pozitive se întîlnesc în enteropatia glutenică (18%), icterul obstructiv (38%), gastrectomia Billroth II (44%), vagotomia tronculară (13%) și diabetul zaharat (21%) (Motaleb și colab., 1973).

Cercetări comparative ale testului Lundh și ale CPRE indică faptul că un test Lundh normal are valoare predictivă pentru o pancreatogramă nemodificată (Elsborg și colab., 1981).

Teste de perfuzie duodenală. Perfuzia duodenală cu soluție de acid clorhidric (Wormsley, 1970) eliberează secretină, iar cea cu aminoacizi eliberează

Scanned with OKEN Scanner

CCK (Go și colab., 1970) care stimulează secreția exocrină pancreatică. Testele sînt dependente de integritatea morfofuncțională a mucoasei duodenojejunale, fiind modificate în enteropatia glutenică. Lipsa de standardizare și rezultatele superioare obținute prin stimularea directă nu a dus la generalizarea testelor de perfuzie duodenală.

Stimularea cu apă. Este privită ca o alternativă la testul Lundh, determinînd un răspuns apropiat de cel obținut cu prînzul test, dar cu o mai mare variabilitate individuală (Borgström și Lundh, 1970).

VII.3.1.2.2. *TESTE CARE EXPLOREAZĂ CAPACITATEA DE DIGESTIE*

VII.3.1.2.2.1. TESTE ORALE

Testele indirecte orale se bazează pe administrarea unui compus care este scindat în duoden sub acțiunea enzimelor pancreatice. Unul dintre produșii de hidroliză este absorbit din intestin, conjugat la nivelul ficatului și excretat în urină. Rata eliminării urinare a produsului respectiv într-un timp dat este utilizată ca indice al funcției pancreatice.

Avînd în vedere posibilitatea interferării rezultatelor de către numeroase variabile individuale: absorbția, funcția hepatică și excreția renală se poate repeta testul într-o altă zi, utilizîndu-se numai produsul de hidroliză care se elimină în urină (Lankisch, 1984).

Necesitatea colectării prelungite a urinii, dificilă la copii și vîrstnici sau la subiecții cu afecțiuni renale, poate fi evitată prin introducerea determinării concentrației serice a produsului de hidroliză care evaluează mai fidel amploarea procesului de hidroliză a substratului (Wolf și colab., 1981).

Testele orale au o sensibilitate și o specificitate acceptabilă. În general, sensibilitatea testelor este mai mare decît specificitatea lor datorită rezultatelor fals pozitive, înregistrate la subiecți fără afecțiuni pancreatice. Explicația rezidă în faptul că testele orale sînt de fapt teste care explorează capacitatea de digestie și depind de o serie de factori extrapancreatici care intervin în procesul de digestie.

Testul BT-PABA

Substratul utilizat este o tripeptidă sintetică: N-benzoil-L-tirozil-p-aminobenzoic acid, cu acidul p-aminobenzoic (PABA) ca grup trasor (Imondi și colab., 1972; Arvanitakis și colab., 1976). Substanța este hidrolizată specific de către chimotripsină în N-benzoil-L-tirozin și PABA. PABA este absorbit din intestinul subțire prin difuziune pasivă, conjugat la nivelul ficatului și excretat în urină. Cantitatea de PABA eliminată în urină reflectă nivelul activității chimotripsinei pancreatice, fiind utilizată ca indice al funcției exocrine pancreatice. În mod obișnuit se determină concentrația totală a aminelor aromatice din urină printr-o metodă spectrofotometrică, dar pentru o evaluare mai reală este necesară măsurarea prin tehnici cromatografice a concentrației PABA și a principalilor săi metaboliți (Scharpé și Illano, 1987).

Doza utilizată variază între 0,15—2 g, dar majoritatea autorilor optează pentru doza de 1 g BT-PABA, echivalent cu 320 mg PABA sub formă de sare de sodiu sau 340 mg acid (Lang și Gyr, 1986).

La o cantitate de 0,5—1 g substanță și o perioadă de colectare a urinii de 6 ore se realizează condițiile care permit cea mai bună separare între subiecții sănătoși și purtătorii pancreatopatiilor cronice (Toskes, 1983). Administrarea substanței se face concomitent cu un prînz test menit să stimuleze secreția exocrină pancreatică: prînzul test Lundh, soluție de glucoză sau un de-

Scanned with OKEN Scanner

jun normal (Bühler și colab., 1979). Este necesară administrarea unei cantități suficiente de lichide în timpul efectuării testului pentru a asigura o diureză satisfăcătoare. Se suprimă alimentele care conțin hipurați cu 2—3 zile înaintea efectuării testului.

Avînd în vedere particularitățile individuale de absorbție, conjugare și excreție, pentru ameliorarea specificității se utilizează administrarea de PABA liber după efectuarea testului propriu-zis, calculîndu-se indicele de excreție PABA, care reprezintă raportul dintre procentajul PABA/8 ore după administrarea de BT-PABA și procentajul PABA/8 ore după administrarea orală de PABA liber (Mitchel și colab., 1979). Această modalitate permite departajarea pancreatopatiilor de rezultatele fals pozitive ale subiecților cu hepatopatii sau boli intestinale. Același scop este atins și prin introducerea testului BT-PABA „de o singură zi". Substratul standard BT-PABA se asociază cu administrarea de ^{14}C-PABA, determinîndu-se indicele excreției PABA, exprimat prin procentajul PABA/^{14}C-PABA (Tetlow și colab., 1980). Inițiatorii metodei consideră că în felul acesta testul se apropie de valoarea testului Lundh.

Sensibilitatea testului crește paralel cu gradul insuficienței exocrine pancreatice: 73% în insuficiența exocrină ușoară, 88% în cea moderată și 97% în cea severă (Lankish și colab., 1983). Aplicarea unor criterii mai riguroase de stadializare a insuficienței exocrine pancreatice scade valoarea testului pentru formele ușoare/moderate (Cavallini și colab., 1985). Nivelul excreției urinare a PABA se corelează bine cu activitatea triptică duodenală (Mitchell și colab., 1978) ca și cu debitul duodenal al chimotripsinei (Ventrucci și colab., 1985).

Sensibilitatea testului este influențată și de posibilitatea înregistrării unor rezultate fals negative sau normale. Rezultatele fals negative se datoresc absorbției intacte a BT-PABA (Yamato și Kinoshita, 1978), ceea ce explică existența unei excreții de PABA chiar după pancreatectomia totală, a capacității mucoasei jejunale de a hidroliza substratul (Trautwein și Niessen, 1981), ca și a activității „chimotripsin-like" a unor bacterii intestinale (Gyr și colab., 1978) și nu în ultimă instanță administrării de extracte pancreatice în timpul efectuării testului (Ventrucci și colab., 1985).

Specificitatea testului este grevată de înregistrarea unor rezultate fals pozitive în stări de hiperclorhidrie cu golire gastrică rapidă (datorită modificării coordonatelor optime de activitate a enzimelor pancreatice), boli hepatice (datorită tulburării de conjugare a produsului de hidroliză), boli inflamatorii intestinale, rezecții intestinale extinse și by-pass intestinal (datorită tulburării eliberării hormonilor duodenali cu stimulare deficitară consecutivă a pancreasului exocrin și tulburării absorbției intestinale a produsului de hidroliză), sindromul intestinului subțire contaminat, rezecții gastrice Billroth II (datorită asincronismului digestiv) și în diabetul zaharat (Mitchell și colab., 1978; Malfertheiner și colab., 1983, 1984).

Determinarea concentrației serice a PABA constituie o alternativă viabilă determinării urinare, în special la copii și vîrstnici (Wolf și colab., 1981).

Testul pancreolauril (PLT)

Imaginat în 1969 (Kaffarnik și Meyer-Bertenrath), testul a devenit disponibil comercial și accesibil practicii curente în jurul anului 1977 (Temmler-Werke). Testul se bazează pe hidroliza specifică a esterului sintetic dilaurat de fluoresceină de către colesterolesterhidrolaza pancreatică în acid lauric și fluoresceina solubilă în apă. Fluoresceina este absorbită din intestinul subțire, conjugată în ficat cu acid glucu-

Scanned with OKEN Scanner

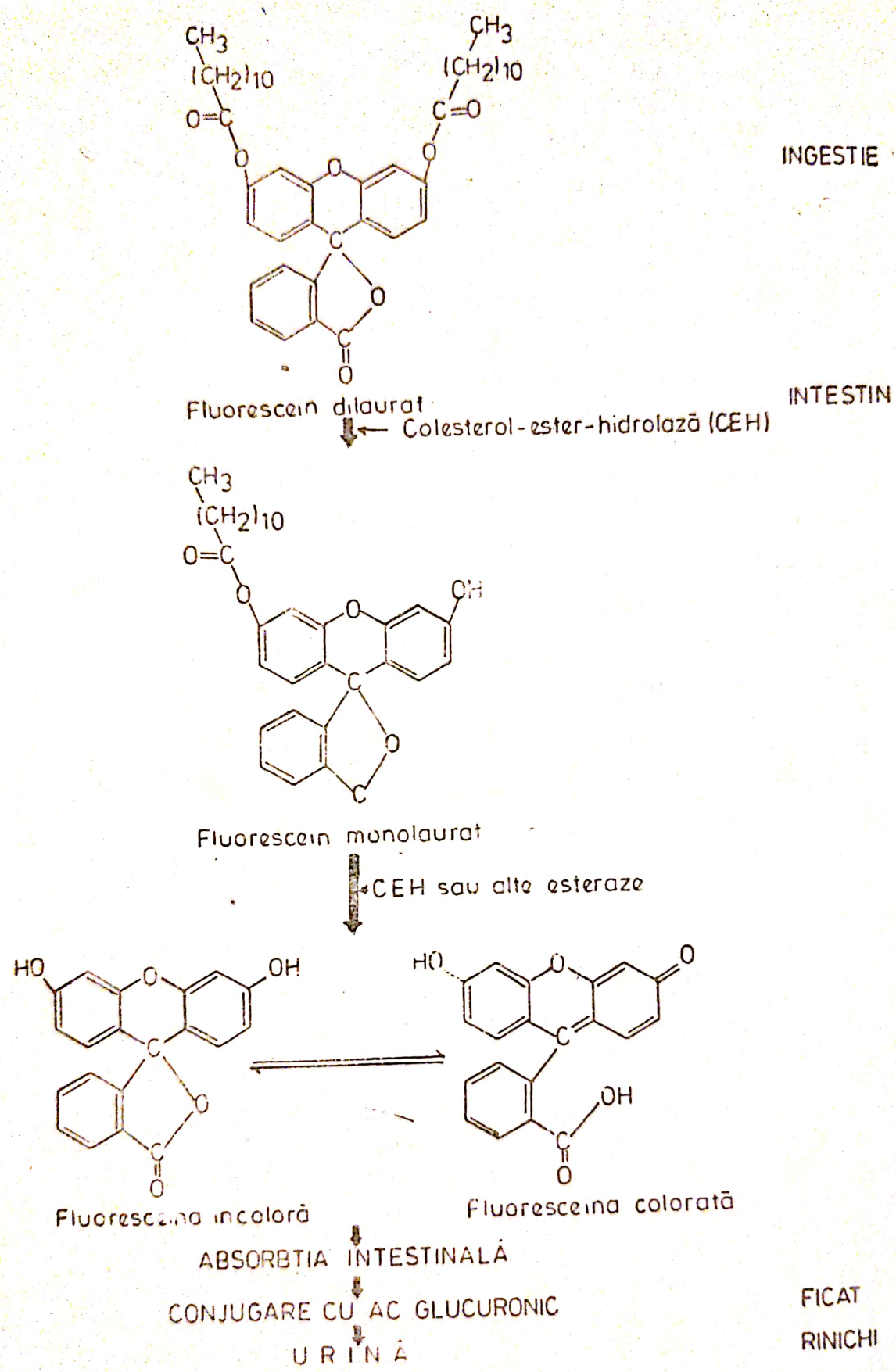


Fig. 40. Principiul testului pancreolauril (după Scharpé şi Illano, 1987)

Scanned with OKEN Scanner

ronic și excretată în urină ca fluorescein-glucuronid (fig. 40). Determinarea cantității de fluoresceină excretată în urină, pe o perioadă de 10 ore, este direct proporțională cu activitatea esterazei pancreatice și constituie un indice al funcției pancreatice exocrine. Testul utilizează ca și control intern repetarea administrării de fluoresceină liberă după o pauză de o zi, luîndu-se în considerare, în felul acesta, absorbția, conjugarea și excreția individuală și mărindu-se sensibilitatea (Stock și colab., 1981). Rezultatul testului se exprimă ca un raport procentual între fluoresceina excretată în ziua testului (*T*) și în ziua controlului (*C*). Un raport de 30% sau mai mare semnifică o funcție pancreatică exocrină normală. Valorile între 20—30% sînt echivoce și impun repetarea testului, iar valorile sub 20% sînt cert patologice.

Administrarea substanței test se face concomitent cu un prînz standardizat iar diureza este asigurată printr-un aport suficient de lichide. Cinci zile înainte de efectuarea testului se suprimă administrarea enzimelor pancreatice, precum și a vitaminei B_{12} și sulfalazinei care interferează cu determinarea fluoresceinei (Lankisch, 1981).

Cercetările noastre evidențiază existența unor diferențe semnificative între martori și pancreatitele cronice a căror stadializare funcțională s-a făcut după testele de stimulare directă, considerînd pancreatite ușoare/moderate stadiile I și II și pancreatite severe stadiul III de insuficiență funcțională (fig. 41).

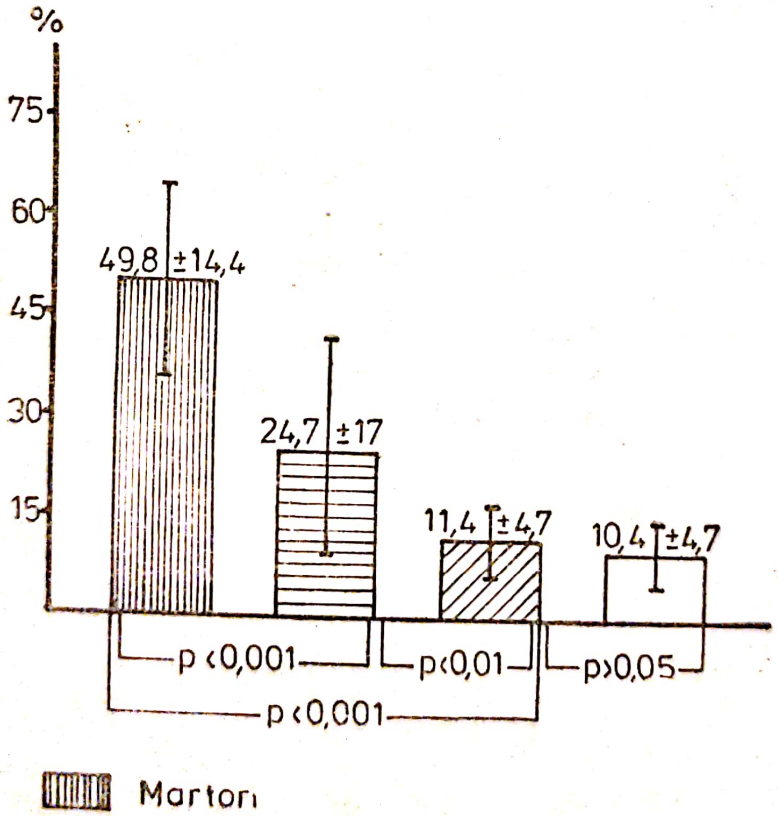


Fig. 41 Testul pancreolauril în pancreatita cronică.

Se constată existența unei bune corelații între PLT și steatoree (fig. 42), datorită adresabilității lor comune, ambele teste investigînd tulburările de digestie lipidică. PLT are totuși o sensibilitate mai mare decît steatoreea.

Recurgîndu-se la stadializarea ecografică a pancreatitei cronice conform scorului standardizat și corelînd rezultatele cu cele obținute prin utilizarea PLT, se remarcă utilitatea testului în diagnosticul pancreatitelor cronice moderate și severe. În pancreatitele cronice severe și în cele moderate, testul pancreolauril este evasiconstant modificat, în timp ce în pancreatitele cronice ușoare modificarea survine doar la 2/3 din cazuri (fig. 43). Interpretarea rezultatelor prin prisma testelor de stimulare directă și a examenului ecografic relevă utilitatea PLT ca test screening de diagnostic în pancreatitele cronice moderate și severe.

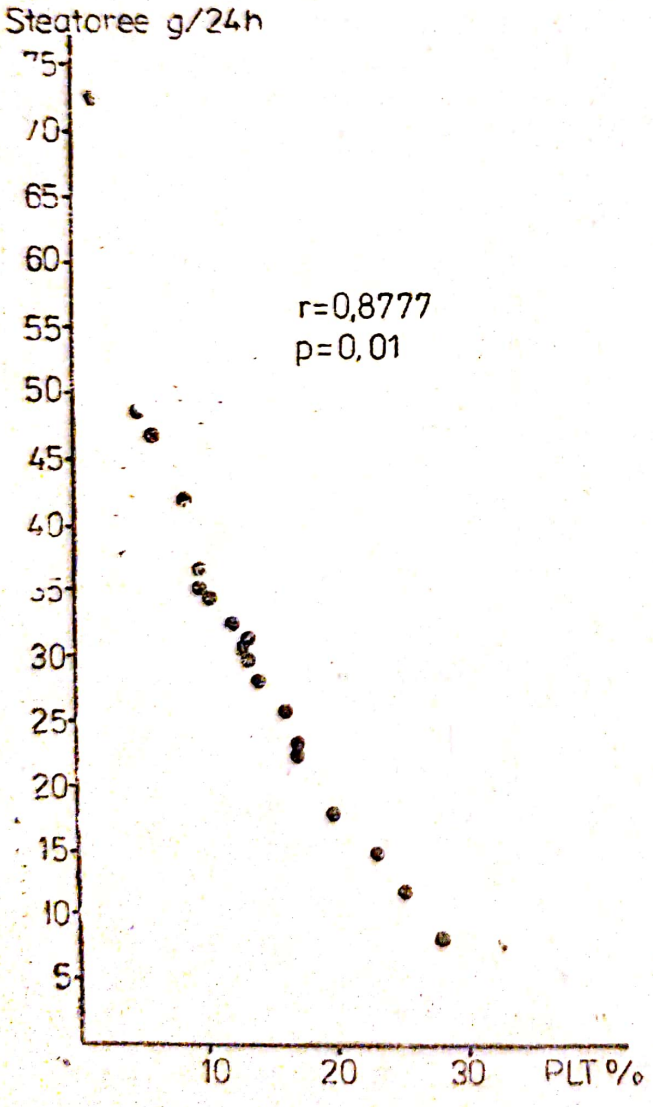


Fig. 42. Corelația testului pancreolauril cu steatoreea chimică

Analizînd cazuistica examinată în funcție de stadiul insuficienței exocrine pancreatice prin testele de stimulare directă, se remarcă prezența unui test modificat la numai 40% dintre subiecții în stadiul I de insuficiență funcțională exocrină, la 80% în stadiul II și în toate cazurile în stadiul III. Confruntarea rezultatelor obținute prin PLT cu testele de stimulare directă evidențiază modificarea testului paralel cu severitatea insuficienței exocrine pancreatice apreciate prin concentrația de bicarbonat și debitul enzimatic (tabelul XXXIV).

Tabelul XXXIV

Corelația PLT — teste de stimulare directă

Teste de stimulare directă	PLT	
	Nr. cazuri	Rezultate patologice
Concentrație normală de bicarbonat, debit enzimatic redus	20	16/20(80%)
Concentrație scăzută de bicarbonat, debit enzimatic scăzut	20	20/20(100%)

Sensibilitatea testului crește paralel cu gradul insuficienței exocrine pancreatice de la 67% în insuficiența pancreatică ușoară, 88% în cea moderată și 100% în cea severă (Lankisch, 1986). Se apreciază că în insuficiența exocrină ușoară și moderată testul are o performanță superioară determinării chimotripsinei fecale, iar sensibilitatea sa este superioară testului BT-PABA (Cavallini și colab., 1983; Lankisch și colab., 1983).

Scanned with OKEN Scanner

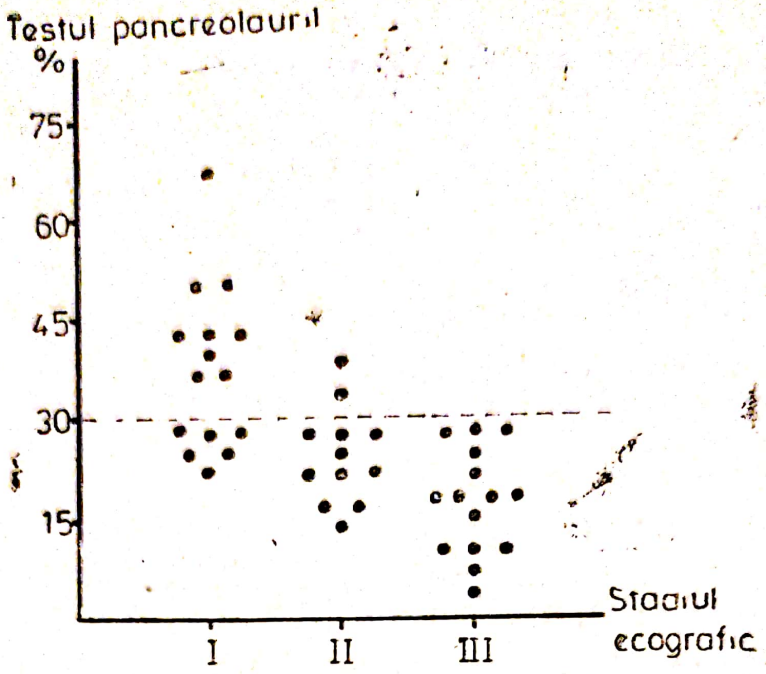


Fig. 43. Comportamentul testului pancreolauril în funcție de substratul morfologic pancreatic, apreciat ecografic

Sensibilitatea testului este afectată de înregistrarea de rezultate fals negative datorită posibilității hidrolizei bacteriene a fluorescein-dilauratului, ca și a hidrolizei enzimatice nepancreatice a substratului (Lankisch și colab., 1983, 1984).

Specificitatea este influențată de rezultatele fals pozitive, înregistrate deoarece PLT nu reflectă de fapt în mod strict activitatea esterazei pancreatice, ci mai curînd efectul combinat al enzimei și al sărurilor biliare (Scharpé și Illano, 1987). Rezultatele fals pozitive se datoresc astfel fie unei scăderi a concentrației sărurilor biliare în lumenul intestinal (vezică biliară nefuncțională, by-pass biliointestinal), fie asincronismului dintre prezența substratului și a secrețiilor biliopancreatice (rezecția gastrică Billroth II) fie tulburării eliberării hormonilor duodenali (boli inflamatoare intestinale, enteropatie glutenică, rezecții intestinale).

Cu toate aceste limite, testul are o bună performanță diagnostică (tabelul XXXV).

Determinarea concentrației serice a fluoresceinei permite un control mai bun al complianței bolnavului și necesită un timp mai scurt pentru efectuarea testului. Deși metoda este mai costisitoare, sensibilitatea este apreciată la 97% (Lankisch, 1986) iar specificitatea este superioară testului urinar, deși ambele metode depind de integritatea anatomică și funcțională gastrică și de secreția biliară (Malfertheiner și colab., 1987).

Pentru creșterea sensibilității testului seric se propune administrarea simultană cu a substratului a metoclopramidului (care accentuează rata golirii gastrice) și a secretinei, care are efect de spălare a enzimelor preformate (Malfertheiner și colab., 1987).

Testele orale fiind suficient de sensibile și specifice pot fi utilizate în locul testelor funcționale directe, ca teste screening (Keller și colab., 1985). Avînd în vedere mecanismele diferite cărora li se adresează, traiectoria metabolică diferită a produșilor de hidroliză și lipsa de interferență a determinării me-

Tabelul XXXV

Valoarea diagnostică a PLT în pancreatita cronică

	Pancreatită cronică		
	Ușoară/ moderată	Severă	Calcificată
Sensibilitatea nosografică	72,2	100	100
Specificitatea nosografică	95	95	95
Valoarea predictivă a unui test pozitiv	92,8	94,8	96
Valoarea predictivă a unui test negativ	89,2	100	100
Eficiența	84,2	96,9	96,5

taboliților urinari, s-a propus efectuarea concomitentă a celor două teste: PT-PABA și PLT. Avantajul efectuării testului combinat este discutabil (Cavallini și colab., 1983) și se pare că nu aduce un plus diagnostic semnificativ.

În concluzie se poate afirma că un test modificat indică prezența unei insuficiențe exocrine pancreatice la subiecți fără rezecții gastrice și boli hepatobiliare. Un test normal nu exclude însă existența unei insuficiențe pancreatice ușoare sau latente, ceea ce impune în caz de suspiciune, efectuarea testelor directe. În plus, testele orale nu pot preciza substratul insuficienței exocrine pancreatice: pancreatită, mucoviscidoză sau cancer pancreatic (Lankisch și colab., 1983).

VII.3.1.2.2.2. TESTE CARE EXPLOREAZĂ UTILIZAREA LIPIDICĂ

Testele care investighează utilizarea lipidică trebuie să identifice steatoreea și să discrimineze între maldigestie și malabsorbție. În acest scop sînt utilizate variate metode (tabelul XXXVI).

Valoarea diagnostică a testelor utilizate în explorarea utilizării lipidice este inegală (tabelul XXXVII).

În cercetările noastre am utilizat determinarea steatoreei chimice (metoda Van de Kamer și colab., 1949), care deși nu discriminează între maldigestie și malabsorbție și nici între sursa exo-

Tabelul XXXVI

Teste de explorare a utilizării lipidice

Teste care utilizează lipidele alimentare ca substanțe test
Examenul coprologic
Steatoreea chimică și concentrația grăsimilor fecale
Concentrația fecală a trigliceridelor
Determinări serice
Teste care utilizează lipide marcate ca substanță test
Testul de încărcare cu ^{131}I-trioleină
Excreția fecală ^{14}C-trioleină/^{3}H-acid oleic
Asimilarea ^{14}C-trioleină/^{3}H-acid oleic
Testul expirator în două trepte
Testul expirator cu colesterol-octanoat
Testul expirator cu trigliceride mixte

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXVII

Valoarea diagnostică a testelor de explorare a utilizării lipidice
(Thorsgaard Pedersen, 1986)

Testul	Steatoreea		Maldigestia	
	Sensibilitate	Specificitate	Sensibilitate	Specificitate
Excreția fecală cantitativă	0,80	0,95	—	—
Concentrația grăsimilor fecale	—	—	0,59	0,96
Concentrația trigliceridelor fecale	—	—	1,0	1,0
Excreția fecală ^{14}C-trioleină/^{3}H-acid oleic	0,81	0,81	0,90	0,93
Testul expirator în două trepte	0,71	1,0	0,80	0,87
Testul expirator cu trigliceride mixte	—	—	1,0	0,77

și endogenă a grăsimilor eliminate (Cotton, 1972) este totuși una dintre metodele de referință de diagnostic al malabsorbției lipidice. Pentru a avea o indicație suplimentară care să permită discriminarea între maldigestie și malabsorbție s-a determinat concomitent excreția urinară a D-xilozei, care dă indicații asupra integrității morfofuncționale a intestinului subțire proximal (Kendall și colab., 1972)), un test normal excluzînd o tulburare de absorbție intestinală (tabelul XXXVIII).

Tabelul XXXVIII

Utilizarea lipidică în pancreatita cronică

Lot	Steatoreea g/24 h	D-xiloza g/5 h
Martori	5,87±1	2,8±0,6
Pancreatică cronică		
— moderată	12,3±1,6	2,8 ±0,5
— severă	42,6±6,5	2,65±0,4

VII.3.1.2.3. *DETERMINAREA ENZIMELOR SERICE ȘI DIN FECALE*

VII.3.1.2.3.1. DETERMINAREA ENZIMELOR SERICE

Evaluarea cantitativă a concentrației serice a enzimelor pancreatice în pancreatita cronică se bazează pe prezumția că există un paralelism între cantitatea de parenchim pancreatic secretor și cantitatea de enzime eliberate în curentul circulator. Pierderea progresivă și ireversibilă a țesutului pancreatic exocrin funcțional din pancreatita cronică determină scăderea concentrației serice a enzimelor pancreatice. Ipoteza presupune de asemenea că există o deversare continuă de enzime pancreatice în ser, fără variații semnificative diurne și independente de aportul alimentar (Skude, 1975).

Amilaza

Utilizarea concentrației serice a amilazei ca test diagnostic în pancreatita cronică este legată de conturarea conceptului de izoenzime. Deși nivelul seric al amilazei pancreatice este modulat de gradul insuficienței anatomofuncționale a pancreasului exocrin (Lesi și colab., 1985), determinarea activității amilazei totale sau a raportului dintre clearance-ul amilazei și al creatininei nu au valoare diagnostică în pancreatita cronică. Constatarea nu surprinde, cunoscîndu-se heterogenicitatea amilazei ca loc de producere și faptul că concentrația serică totală a amilazei reflectă în principal nivelul izoamilazei salivare și mai puțin a izoamilazei pancreatice, care nu reprezintă în condiții normale mai mult de 30—

Scanned with OKEN Scanner

40% din activitatea amilazei serice (Levitt și colab., 1977).

Posibilitățile tehnice de determinare a izoamilazei pancreatice (tabelul XXXIX) au redus în actualitate determinarea concentrației serice amilazice ca test diagnostic în pancreatita cronică.

o departajare netă între pancreatitele cronice severe și martori, dar nu și între martori și pancreatitele ușoare/moderate (fig. 44), încadrarea în clasele funcționale de insuficiență exocrină efectuîndu-se prin testele de stimulare directă. Analiza corelației între concentrația serică a izoamilazei pancreatice cu debitul amilazic în conținutul duo-

Tabelul XXXIX

Posibilități de determinare a izoamilazei pancreatice

Cromatografia cu rășini schimbătoare de ioni
Electroforeza în gel de poliacril sau de agaroză
Focalizarea izoelectrică
Inhibiția izoamilazei salivare
— inhibitori din germeni de grîu (testul Phadebas/isoamylase)
— anticorpi monoclonali
Termolabilitatea

Hiperamilazemia are cauze foarte variate, iar în pancreatita cronică se întîlnește în puseele de acutizare sau în complicații. Tehnicile de electroforeză au permis izolarea mai multor variante ale izoamilazei pancreatice: P_1, care este o variantă genetică rar întîlnită (Magid și colab., 1977), P_2, reprezentînd fracțiunea majoră și constantă și P_3, crescută în procesele inflamatoare pancreatice (Leclerc și Forest, 1983). Creșterea raportului P_3/P_2 este considerată un test diagnostic pentru pseudochistul pancreatic (Warshaw și Lee, 1980). Aceeași semnificație diagnostică o are și creșterea persistentă a amilazei termolabile (Donaldson și colab., 1977).

Hipoamilazemia pancreatică. Determinarea izoamilazei pancreatice ca test screening de diagnostic în pancreatita cronică a fost introdusă de Magid și colab. în 1977. Izoamilaza pancreatică serică este scăzută la subiecții cu pancreatită cronică cu insuficiență exocrină pancreatică, exprimată prin scăderea debitului de bicarbonat și enzime și semne clinice de insuficiență exocrină (Johnson și Levitt, 1978).

Pe cazuistica noastră, concentrația serică a izoamilazei pancreatice permite

denal, după stimulare hormonală arată lipsa unei corelații semnificative, în concordanță și cu alte cercetări (Skude și Ihse, 1977).

Analiza valorilor individuale evidențiază o posibilă sursă de eroare, care constă în existența subiecților cu insuficiență pancreatică exocrină, evidențiată corect prin testele de stimulare directă, care prezintă totuși valori înalte sau normale ale concentrației serice de izoamilaze pancreatice, datorită unor pusee de pancreatită acută, în timpul cărora se produce o regurgitare a amilazei pancreatice în ser.

Specificitatea testului este foarte înaltă, cu limite între 96,1—100% și o medie, pe statistici cumulative, de 97,8% (Schneider, 1986). Rezultatele fals pozitive care grevează specificitatea sînt prezente la subiecți cu ciroză hepatică și insuficiență renală cronică și în diabetul zaharat insulinodependent juvenil (Lankisch și colab., 1982).

Sensibilitatea testului este prea scăzută pentru a fi utilizat ca test screening pentru diagnosticul insuficienței exocrine pancreatice. În insuficiențele pancreatice ușoare/moderate se înregistrează frecvent rezultate fals nega-

Scanned with OKEN Scanner

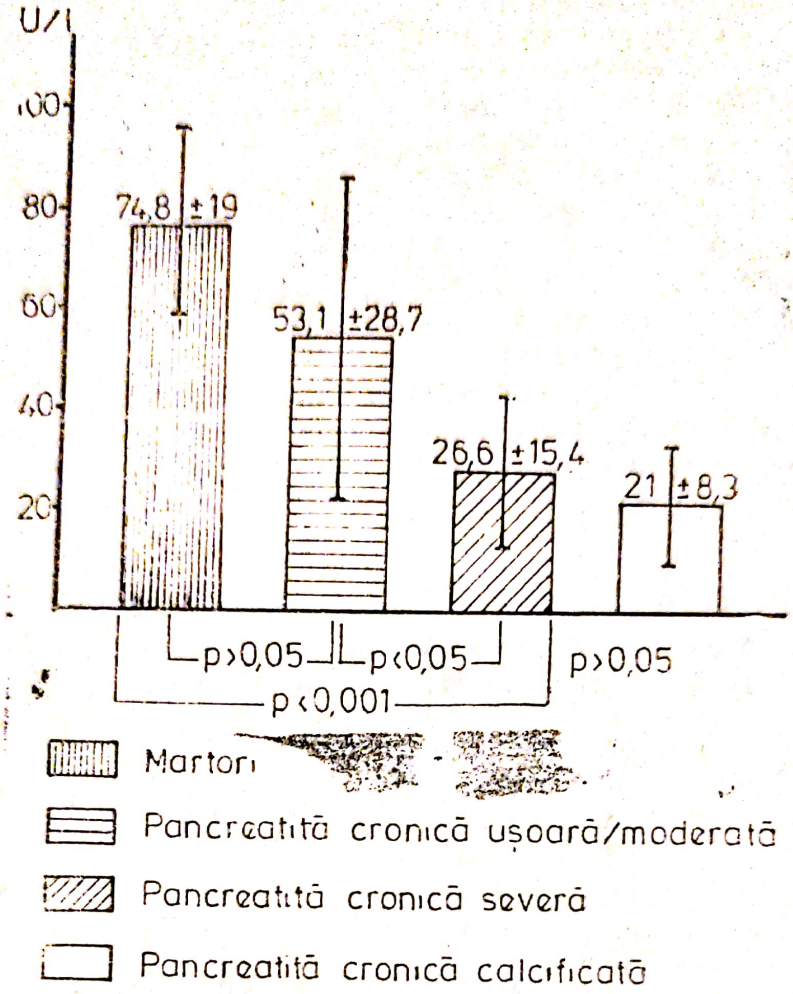


Fig. 44. Izoamilaza pancreatică serică în pancreatita cronică

tive (Magid și colab., 1977). Mai mult, sensibilitatea joasă a testului se poate datori exacerbărilor acute ale bolii sau prezenței de pseudochiste.

Cercetările noastre au evidențiat o valoare diagnostică acceptabilă a testului (tabelul XL).

Tabelul XL

Valoarea diagnostică a concentrației serice a izoamilazei pancreatice
(Grigorescu și colab., 1987)

	Pancreatită cronică			
	Global	Ușoară/ moderată	Severă	Calcificată
Sensibilitate nosografică (%)	78,6	50	100	100
Specificitate nosografică (%)	100	100	100	100
Valoare predictivă a unui test negativ (%)	68,5	62,5	100	100
Valoare predictivă a unui test pozitiv (%)	100	100	100	100
Eficiența (%)	84,2	72,7	100	100

Scanned with OKEN Scanner

Ținînd seama de limitele semnalate se poate conchide că determinarea valorii serice a izoamilazei pancreatice nu poate fi utilizată ca test screening pentru diagnosticul insuficienței pancreatice, datorită sensibilității scăzute. Dacă o valoare scăzută este un indicator al insuficienței exocrine pancreatice severe, o valoare normală nu poate exclude o insuficiență pancreatică ușoară/moderată și impune efectuarea testelor directe. Se apreciază că testul este util pentru identificarea corectă a cauzei pancreatice sau extrapancreatice a unei steatorei (Lankisch și colab., 1983).

Tripsina

Deoarece tripsina este o enzimă proteolitică prezentă exclusiv în pancreas, determinarea concentrației serice a enzimei ar îndeplini criteriul organospecificității, reflectînd în mod fidel starea funcțională a pancreasului exocrin. Dificultățile de dozare, datorită prezenței inhibitorilor serici au fost depășite prin introducerea determinărilor radioimunologice specifice pentru tripsina umană (Borgström și Ohlsson., 1976; Temler și Felber, 1976).

Tripsina serică imunoreactivă scade în pancreatita cronică paralel cu diminuarea masei parenchimatoase funcționale, reflectînd gradul insufcienței exocrine pancreatice.

În cercetările noastre (utilizînd chitul Tryp-RIA-100) am evidențiat o scădere semnificativă a concentrației tripsinei serice imunoreactive în pancreatita cronică severă și cea calcifica-

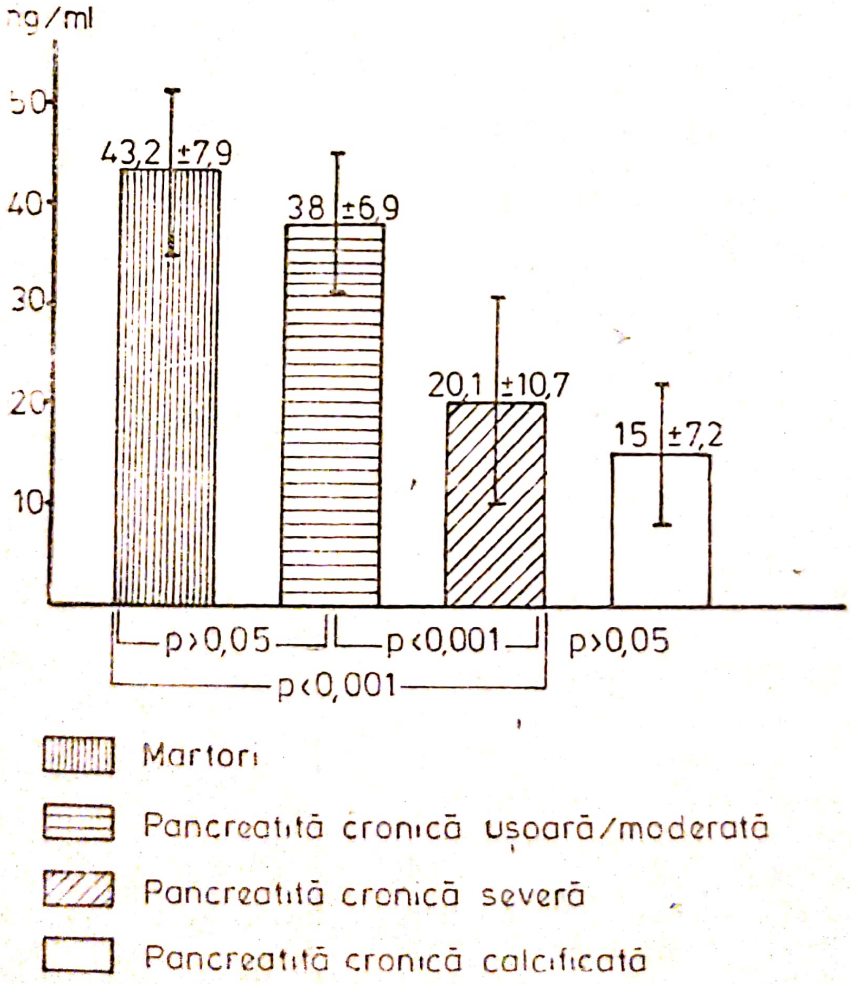


Fig. 45. Tripsina serică imunoreactivă în pancreatita cronică

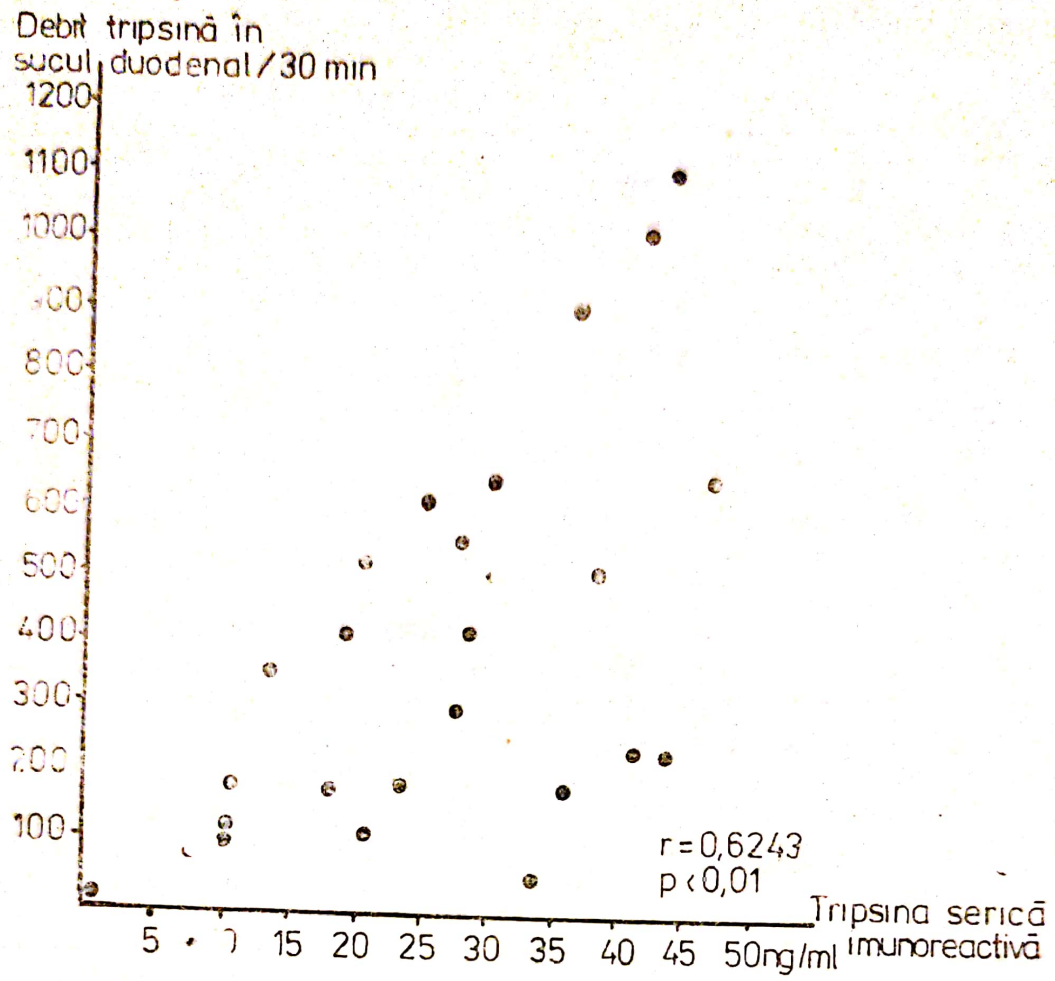


Fig. 46. Corelația dintre tripsina serică imunoreactivă și debitul duodenal al tripsinei

tă, față de lotul de control. Nu există diferențe marcate între martori și pancreatitele cronice ușoare/moderate (fig. 45). Gradul de corelație între concentrația tripsinei serice și debitul tripsinei în conținutul duodenal după stimularea hormonală este înalt semnificativ (fig. 46).

Ca și pentru amilaza serică se constată totuși discordanțe, care constau în valori scăzute ale debitului enzimatic în conținutul duodenal recoltat după stimulare la subiecți cu insuficiență pancreatică exocrină certă și valori normale sau crescute în ser. Aceste rezultate fals negative se explică prin faptul că nivelul seric al tripsinei imunoreactive depinde, alături de capacitatea funcțională a pancreasului exocrin, și de alți factori care falsifică rezultatul: exacerbările acute sau prezența de pseudochiste. Rezultate fals normale sau crescute, care grevează asupra sensibilității metodei se înregistrează și în ciroza hepatică, litiaza căii biliare principale (Schneider, 1986), precum și în afecțiunile renale cu disfuncție glomerulară sau tubulară (Fabris și colab., 1988). Determinarea variantelor de tripsină, izolate prin focalizare izoelectrică crește performanța metodei (Schneider și colab., 1983).

Specificitatea determinării tripsinei imunoreactive serice este înaltă, cu o medie de 97,7%, dar hipotripsinogenemia nu se limitează la bolile pancreatice cu insuficiență exocrină (tabelul XLI).

Pe cazuistica noastră am înregistrat o bună performanță diagnostică a determinării tripsinei serice (tabelul XLII).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XLI

Boli asociate cu scăderea concentrației serice a tripsinei imunoreactive (Koop, 1984)

Boala	Modificarea tripsinei imunoreactive
Boli pancreatice	
— pancreatita cronică	În insuficiența exocrină moderată/severă
— cancer pancreatic	Frecventă
— fibroza chistică	Frecventă
Boli cu mecanisme patogenetice complexe	
— diabetul zaharat insulinodependent	Ocazională
— malnutriția proteică	Frecventă

Tabelul XLII

Valoarea diagnostică a determinării concentrației serice a tripsinei imunoreactive (Grigorescu și colab., 1987)

	Pancreatită cronică			
	Global	Ușoară/ moderată	Severă	Calcificată
Sensibilitatea nosografică (%)	68,2	25	92,8	100
Specificitatea nosografică (%)	93,7	93,7	93,7	93,7
Valoarea predictivă a unui test negativ (%)	68,2	71,4	93,7	100
Valoarea predictivă a unui text pozitiv (%)	93,8	66,6	92,8	97,5
Eficiență	78,9	70,4	93,3	95,6

Prin prisma acestor rezultate se poate afirma că decelarea unei valori scăzute a tripsinei serice imunoreactive are valoare diagnostică pentru predicția unei insuficiențe exocrine pancreatice severe, fără a discrimina între cauzele potențiale ale fenomenului, în timp ce un rezultat normal nu exclude o insuficiență exocrină ușoară/moderată. Asocierea determinării tripsinei imunoreactive cu testele orale ar putea fi utilizată ca set screening neinvaziv pentru diagnosticul pancreatitelor cronice (Teskes, 1982).

Lipaza

Metodologia de determinare a făcut progrese considerabile, metodele turbidimetrice fiind înlocuite cu cele titrimetrice (Hockeborn și Rick, 1982) sau cu tehnicile imunoenzimatice de dozare (Grenner și colab., 1982). Deși specificitatea determinării lipazei serice este foarte înaltă, cu o medie de 96,6%, sensibilitatea este joasă, fiind apreciată la 3,5% în pancreatitele cronice ușoare/moderate și doar la 46% în cele severe (Schneider, 1986).

Elastaza

Limitele metodologice au fost depășite odată cu introducerea unei metode de radioimunologice specifice de determinare a elastazei umane pancreatice (Geokas și colab., 1977). Valoarea determinării elastazei în pancreatita cronică este discutabilă. Scăderea valorii serice nu este semnificativă nici în pancreatitele cronice cu insuficiență exocrină severă, dar valorile crescute pot sugera o exacerbare a bolii, chiar în absența manifestărilor clinice tipice (Hamano și colab., 1987).

Folosirea combinată a determinării concentrației serice a enzimelor pan-

Scanned with OKEN Scanner

creatice se pare că nu crește performanța diagnostică (Moller-Petersen și colab., 1988). Determinarea enzimelor serice în pancreatita cronică are, în general, o înaltă specificitate, dar o joasă sensibilitate. Datorită rezultatelor fals negative, valoarea predictivă a unui rezultat negativ este redusă, dar valoarea predictivă a unui rezultat pozitiv este acceptabilă. Se poate concluziona că determinarea concentrației serice a enzimelor pancreatice reprezintă un test simplu, relativ ieftin, dar că, dacă evidențierea unui rezultat pozitiv are valoare diagnostică, prezența unui rezultat negativ nu exclude boala. Determinările serice au valoare și pentru diagnosticul diferențial al steatoreei de origine pancreatică, față de cea extrapancreatică. Se sugerează că determinările enzimelor serice asociate cu urmărirea unui singur parametru la testul de stimulare (concentrația și debitul de bicarbonat) ar putea să reflecte în mod fidel rezerva funcțională a pancreasului exocrin.

VII.3.1.2.3.2. DETERMINAREA ENZIMELOR DIN FECALE

În practică se utilizează determinarea chimotripsinei fecale, deoarece singura ei sursă este pancreasul, iar relativa stabilitate a enzimei în cursul pasajului intestinal face ca determinarea cantitativă a chimotripsinei fecale să devină un bun indicator al funcției exocrine pancreatice.

Metodele de dozare se bazează pe activitatea endopeptidazică a chimotripsinei, care catalizează hidroliza proteinelor, peptidelor și a esterilor sintetici sau amidelor, avînd o înaltă selectivitate pentru grupările carboxilice ale aminoacizilor aromatici (Adler și colab., 1986). Pentru necesitățile clinice se poate determina activitatea chimotripsinei fecale într-o probă dată sau se calculează debitul fecal al enzimei/24 h (Müller și colab., 1970).

Avantajul determinării chimotripsinei fecale rezidă în faptul că testul nu este influențat de absorbția intestinală sau funcția hepatică sau renală, ca în cazul testelor orale (Lesi și colab., 1988). Debitul chimotripsinei fecale se corelează satisfăcător cu debitul enzimatic din conținutul duodenal (Dürr și colab., 1978).

Sensibilitatea generală a testului este în medie de 78%, iar specificitatea de 84% (Adler și Weidenbach, 1986). Limita principală a testului rămîne sensibilitatea scăzută în detectarea insuficiențelor pancreatice ușoare și medii și se explică prin marea rezervă funcțională pancreatică. Rezultate fals negative se întîlnesc în cazul în care nu se întrerupe administrarea enzimelor pancreatice sau la bolnavii cu fibroză chistică la care nu se întrerupe tratamentul antibiotic (Borgström și colab., 1977).

Specificitatea este grevată pe rezultate fals pozitive produse prin diluția conținutului intestinal și scăderea concentrației enzimatice (boli intestinale ce evoluează cu diaree și steatoree), scăderea sintezei enzimelor pancreatice datorită malnutriției proteice, scăderea stimulării pancreasului exocrin (stomac operat) sau absența efectului stimulator al bilei (icter obstructiv).

Comparativ cu celelalte metode de explorare indirectă, determinarea chimotripsinei fecale are o valoare mai scăzută.

VII.3.1.2.4. *TESTE EVOCATOARE (DE PROVOCARE)*

Testele evocatoare recurg la determinarea concentrației serice a enzimelor pancreatice după stimularea hormonală a pancreasului exocrin, în intenția de a crește valoarea determinărilor

Scanned with OKEN Scanner

serice, pentru a permite o mai bună discriminare între lotul de control și diferitele clase de insuficiență funcțională exocrină pancreatică.

Administrarea rapidă i.v. a secretinei (1 UC/kg corp în 2 minute) provoacă o creștere a concentrației serice a enzimelor pancreatice (Vezzadini și colab., 1980, 1984) la subiecții de control și la bolnavii cu pancreatită cronică cu insuficiență exocrină ușoară/moderată. Fenomenul se explică prin efectul secretinei asupra funcției hidrochinetice, care are ca rezultat o spălare a canalelor pancreatice, împreună cu conținutul lor enzimatic. Stimularea determină o creștere exprimată a presiunii în sistemul canalar cu scăparea de enzime în circulație. În schimb, în pancreatita cronică severă, răspunsul este absent, datorită reducerii marcate a funcției pancreatice și înlocuirii parenchimului exocrin cu țesut fibros. Un efect asemănător, dar limitat numai la creșterea tripsinei serice, îl are și administrarea de bombezină (Andriulli și colab., 1984, 1986).

Testele evocatoare sînt grevate însă de numeroase rezultate fals pozitive înregistrate la subiecți cu boli extrapancreatice: duodenale, gastrice, veziculare, hepatice, renale (Schmidt și Witthöft, 1976), ceea ce le limitează drastic aplicabilitatea clinică.

Determinarea dinamică a răspunsului enzimatic seric după administrarea de secretină cu surprinderea „peak-ului" activității ar ameliora performanța testului (Lesi și colab., 1985). Testele evocatoare nu au practic valoare diagnostică decît în cazurile de obstrucție a Wirsungului, situație în care absența creșterii tripsinei sau lipazei serice indică o atrofie a parenchimului pancreatic proximal (Malfertheiner și colab., 1985).

VII.3.1.2.5. *TESTUL SCHILLING DUBLU*

Metoda testează malabsorbția vitaminei B_{12} datorită insuficienței exocrine pancreatice, evidențiind deficitul de enzime proteolitice care clivează legătura vitamină B_{12}—proteină R (Brugge și colab., 1980). Testul se corelează cu debitul pancreatic de tripsină, dar locul său în explorarea funcției exocrine pancreatice nu este încă precizat.

VII.3.2. FUNCȚIA ENDOCRINĂ PANCREATICĂ

VII.3.2.1. DIABETUL ZAHARAT

În statistica noastră, diabetul zaharat clinic manifest a fost prezent la 17% din cazuri, iar testul de toleranță la glucoză este modificat la 12% dintre pacienți. O mai bună discriminare între loturile de pancreatite în funcție de stadiul insuficienței funcționale pancreatice se realizează prin determinarea insulinemiei radioimunologice (fig. 47a) și a indicelui Sebtzer (fig. 47b) după administrarea de glucoză și glucagon.

VII.3.2.2. GLUCAGONUL

Concentrația de glucagon seric nu crește la testul de perfuzie cu arginină la subiecții cu diabet zaharat asociat pancreatitei cronice și este, de asemenea, diminuată în pancreatitele cronice care nu au diabet manifest dar prezintă manifestări de insuficiență exocrină pancreatică (Toskes, 1986).

VII.3.2.3. POLIPEPTIDA PANCREATICĂ

Polipeptida pancreatică (PP) este o peptidă hormonală situată prin tehnici de imunohistochimie la nivelul insule-

Scanned with OKEN Scanner

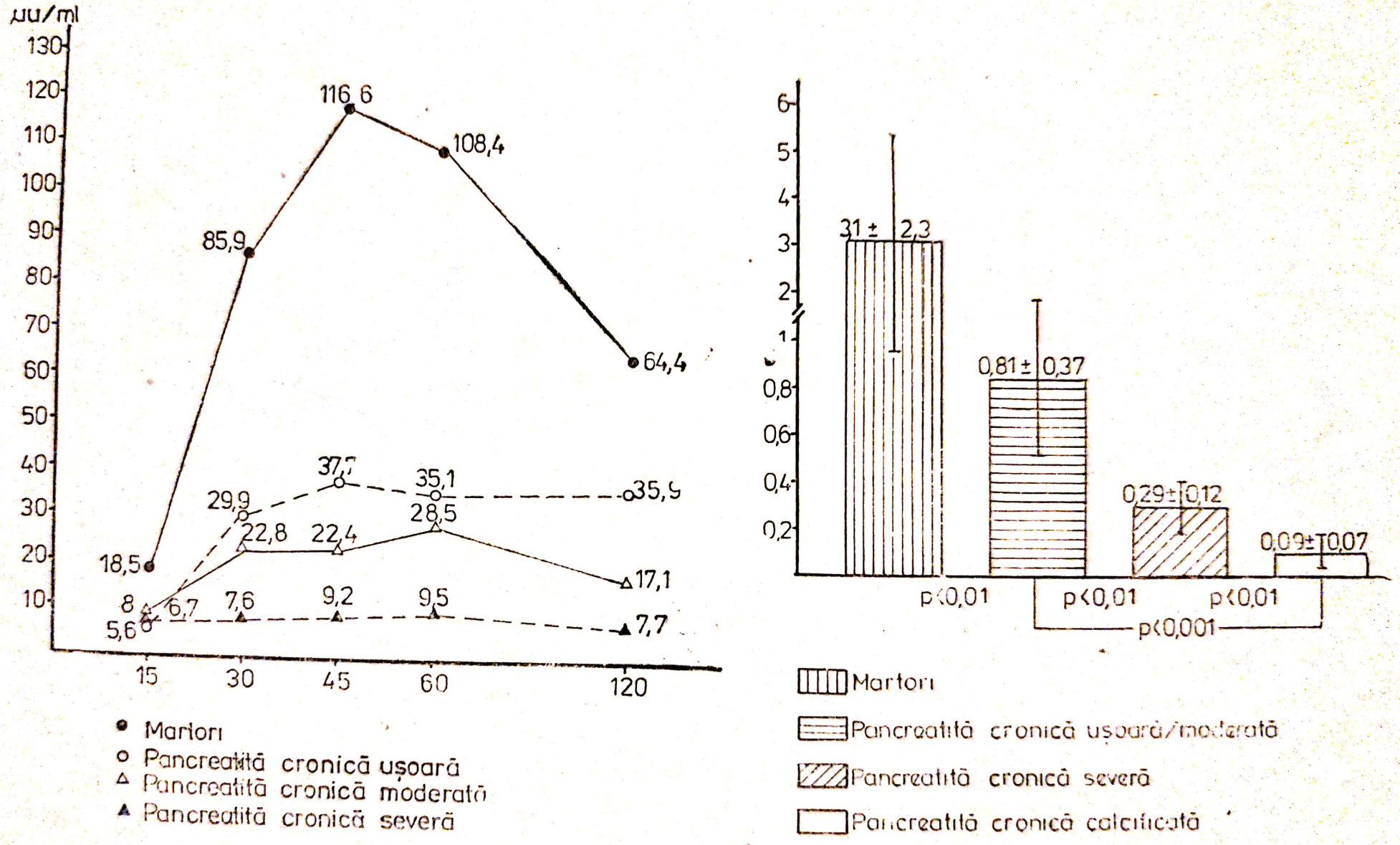


Fig. 47. a. Insulinemia radioimunologică; b. Indicele Seltzer

Scanned with OKEN Scanner

lor pancreatice și a țesutului înconjurător, în principal la nivelul capului pancreatic (Larson și colab., 1976). Dispariția ei după pancreatectomie totală indică sursa exclusiv pancreatică.

Concentrația plasmatică bazală a PP este scăzută la 88% dintre subiecții cu pancreatită cronică sau cancer pancreatic, încît stabilind o valoare discriminantă de peste 125 pg/ml pot fi excluși 85% dintre purtătorii unei pancreatite cronice (Koch și colab., 1985). Determinarea concentrației bazale și a celei postprandiale poate discrimina între lotul normal și pancreatita cronică severă cu steatoree fără a surprinde și pancreatitele cronice ușoare/moderate, dar stimularea maximală cu ceruletid 800 ng/kg i.m. permite o separare clară a subiecților de control față de cei cu pancreatită cronică, indiferent de gradul insuficienței exocrine (Campbell și colab., 1985).

Se sugerează evaluarea combinată a PP după stimularea maximală a pancreasului exocrin și a glucagonului după infuzia de arginină, care ar ameliora mult performanța diagnostică a testului (Toskes, 1986).

Scanned with OKEN Scanner

VIII. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Formele dureroase ale pancreatitei cronice trebuie diferențiate față de numeroase afecțiuni abdominale cu tablou clinic similar: litiaza biliară, ulcerul gastroduodenal, ateroscleroza mezenterică cu sindrom malabsorbtiv ischemic, stenozele jejunale, bolile metabolice (porfiria acută intermitentă) etc. Istoricul, contextul clinic și explorările dirijate elucidează diagnosticul.

Diabetul zaharat asociat pancreatitei trebuie diferențiat de diabetul „primar". În favoarea diabetului asociat pancreatitei pledează prezența unui istoric dureros abdominal, secvențialitatea dureri recurente abdominale-diabet, prezența asociată a steatoreei și frecvent a calcificărilor pancreatice și evidențierea disfuncției exocrine pancreatice.

Principala problemă de diagnostic diferențial este cea cu cancerul pancreatic. Întrucît ambele boli evoluează frecvent cu insuficiență exocrină pancreatică, testele funcționale nu sînt utile. Diagnosticul diferențial se bazează în principal pe metodele imagistice. Un aport diagnostic semnificativ este adus de determinarea markerilor tumorali pancreatici în ser, sucul pancreatic sau conținutul duodenal după stimulare. Dintre markerii cu semnificație diagnostică se reține raportul lactoferină/lipază, determinarea ACE combinată cu examenul citologic în sucul pancreatic pur, a CA-19-9 în combinație cu examenul citologic și a raportului CA-19-9/proteine în sucul pancreatic pur, asocierea creșterii nivelului seric a elastazei-1 și CA-19-9. Cu o bună performanță diagnostică este creditat examenul citologic al sucului pancreatic pur recoltat în cursul pancreatografiei retrograde endoscopice. O valoroasă achiziție diagnostică o constituie examenul citologic prin puncția aspirativă cu ac fin, ghidată ecografic sau computer-tomografic.

Malabsorbția din pancreatite trebuie diferențiată de alte sindroame malabsorbtive (tabelul XLIII) (după Creamer, 1974).

Tabelul XLIII

Diagnosticul diferențial al sindromului malabsorbtiv

Boala	Dureri	Diaree	Steatoree	D-xiloză	Folat seric	Sideremie	Vit. B_{12}	Proteine	Calcemie
Pancreatita	+	±	+++	N	N	N	N(±)	N	N(↑)
Enteropatia glutenică	−	+	+	↓	↓	↓	±	↓	↓
Boala Crohn	++	+	+	±	±	↓	↓	↓	N
Gastrectomie	−	+	±	N	N	↓	↓	±	±

Efectuarea testelor malabsorbtive şi a examenului morfologic al mucoasei jejunale este adesea obligatorie.

Insuficienţa exocrină a pancreatitei cronice trebuie diferenţiată de alte cauze de insuficienţă exocrină pancreatică (tabelul XLIV). (Grigorescu, 1988)

Tabelul XLIV

Cauzele insuficienţei exocrine pancreatice

Pancreatita cronică
Tumorile pancreasului exocrin
Tumorile pancreasului endocrin (gastrinomul, somatostatinomul)
Rezecţii pancreatice
Boli ereditare
Fibroza chistică
Sindromul Schwachman—Diamond
Deficite enzimatice izolate
Anomalii congenitale (hipoplazia pancreasului)
Lipomatoza pancreatică a adultului
Pancreatopatia „trofopatică"
Insuficienţa exocrină pancreatică secundară
Stomacul operat (vagotomie, rezecţie Billroth I şi II, gastrectomie totală)
Enteropatii cronice inflamatorii
Enteropatia glutenică
Boli hepatobiliare

Scanned with OKEN Scanner

IX. EVOLUȚIE NATURALĂ. PROGNOSTIC

Pancreatita cronică reprezintă un cadru heterogen atît din punct de vedere etiologic cît și clinic.

Pancreatita cronică indusă de alcool care reprezintă aproximativ 60% din totalul pancreatitelor și peste 90% dintre pancreatitele calcificate (Bank, 1986) are o evoluție bine precizată. Intervalul scurs între începutul consumului de alcool și instalarea bolii, reprezentînd „perioada de incubație", este cuprins între 5—20 ani, deși uneori poate fi mult mai scurt (1—2 ani) la pacienții care prezintă atacuri acute severe și frecvente.

La peste 75% dintre bolnavi, istoria naturală a pancreatitei cronice alcoolice parcurge succesiv mai multe etape: debut în general între 20—40 ani, apariția calcificărilor pancreatice după o evoluție medie de 8 ani (cu limite între 1—40 ani) tulburări ale homeostaziei glicemiei, urmate de diabet zaharat manifest după aproximativ 10 ani de la debut, steatoree și ameliorarea sindromului dureros. La restul de 25%, boala poate îmbrăca o evoluție benignă dacă se întrerupe consumul de alcool.

Evoluția pancreatitei cronice alcoolice este strîns legată de perpetuarea acțiunii factorului toxic. Continuarea consumului imprimă bolii o evoluție progresivă, cu parcurgerea tuturor etapelor sau survenirea complicațiilor. După aproximativ 4 ani de evoluție, 80% dintre pacienți prezintă insuficiență exocrină pancreatică (Amman și colab., 1981). Întreruperea consumului de alcool, în special în formele ușoare/moderate, imprimă bolii un ritm evolutiv mai lent sau poate întrerupe progresiunea ei. Mai mult, se poate înregistra chiar o recuperare parțială a funcției exocrine pancreatice (Nagata și colab., 1986), explicată fie prin refacerea capacității funcționale după un puseu acut pe fondul cronic al bolii sau printr-o posibilă regenerare acinară (Miyake și colab., 1981) și chiar regresiunea calcificărilor (Amman și colab., 1988).

Pancreatita cronică neindusă de alcool prezintă de asemenea o evoluție progresivă, dar mult mai lentă, această particularitate fiind probabil responsabilă de disociația dintre insuficiența exocrină și cea endocrină din această formă etiologică (Amman și colab., 1987). Tulburările de glicoreglare interesează 80% dintre bolnavi după 15 ani de evoluție a bolii. Deși calcificările se întîlnesc cu frecvență egală în cele două forme majore de pancreatită, dinamica procesului de calcificare în raport cu insuficiența exocrină pancreatică este diferită. În pancreatita cronică alcoolică incidența insuficienței endocrine crește de la 23% înainte de calcificări la peste 90% la 2 ani de la debutul calcificărilor, în timp ce în pancreatita cronică neindusă de alcool calcificările preced instalarea insuficienței endocrine (Amman și colab., 1987).

Modificările morfologice decelabile prin pancreatografie retrogradă endoscopică progresează mai rapid în pancreatita alcoolică, dar caracterul progresiv se semnalează în ambele forme.

Evoluția cronică a bolii, care se în-

tinde pe parcursul a zeci de ani, poate fi întreruptă de apariţia a numeroase complicaţii. Majoritatea complicaţiilor apar în primii 5 ani de la stabilirea diagnosticului, în următorii 5 ani persistă în special riscul instalării pseudochistelor, iar după 10 ani complicaţia cea mai frecventă este diabetul (Bernades şi colab., 1983).

Indiferent de etiologie se pot distinge următoarele stadii evolutive:

Stadiul latent sau subclinic cu modificări histologice şi posibil funcţionale şi radiologice;

Pancreatită cronică dureroasă cu atacuri recurente sau durere persistentă;

Stadiul complicaţiilor şi insuficienţei pancreatice.

Pancreatita cronică este o boală cronică progresivă, practic nevindecabilă, cu multiple complicaţii asociate pe parcursul evoluţiei. Rata mortalităţii, după 7 ani de observaţie, este de aproximativ 50% (Pedersen şi colab., 1982), cifrele cele mai înalte de mortalitate fiind semnalate în primii 4—8 ani după stabilirea diagnosticului. Cauzele de deces sînt legate de evoluţia naturală a bolii, prin complicaţiile acesteia în 35,7% din cazuri, de boli maligne în 17,7%, hepatopatii asociate în 15,2% (Worning, 1984). În pancreatita cronică alcoolică, abstinenţa dublează speranţa de viaţă (Prinz şi colab., 1981).

Scanned with OKEN Scanner

X. COMPLICAȚII

Evoluția pancreatitei cronice este marcată de posibilitatea survenirii unor numeroase complicații (tabelul XLV).

Tabelul XLV

Complicațiile pancreatitei cronice

Pancreatice
Diabetul zaharat
Calcificările
Cancerul pancreatic
Obstrucția sistemului de drenaj pancreatic
— chiste
— pseudochiste
Fenomene de compresiune și stenoză a organelor adiacente
— coledoc, stomac, duoden, colon, aparat urinar
Complicații vasculare
Hipertensiunea portală globală sau sectorială
Macroanevrisme, eroziunea și necroza vasculară
Infarctarea și necroza viscerelor adiacente
Serozite enzimatice
Ascită
Pleurezie ± pericardită
Necroza grăsoasă metastatică
Cancerul pancreatic și extrapancreatic
Scăderea competenței imune
Ulcerul duodenal

X.1. COMPLICAȚII PANCREATICE

X.1.1. DIABETUL ZAHARAT

Reprezintă în egală măsură o complicație și o marcă a evoluției bolii (cap. VI).

X.1.2. CALCIFICARILE PANCREATICE

Pancreatita cronică etilică, tropicală, ereditară, din hiperparatiroidism sînt de fapt veritabile litiaze pancreatice, formînd grupul pancreatitelor cronice calcificate.

Întrucît calcificările reprezintă o etapă din evoluția naturală a bolii se poate vorbi despre două stadii: stadiul de precalcificare („pancreatita cronică calcifiantă") și stadiul tardiv de pancreatită cronică calcificată (Sarles și Sahel, 1976).

Primii calculi pancreatici au fost descriși la necropsie de De Graaf în 1667 și evidențiați radiologic abia în 1912 de Assmann. Calcificările sînt localizate exclusiv la nivelul sistemului canalar pancreatic de la ductule și ducte pînă la nivelul Wirsungului. Locali-

Scanned with OKEN Scanner

zarea predominantă este la nivelul primilor 4 cm ai Wirsungului (Edmondson și colab., 1949). De cele mai multe ori calculii sînt multipli și numai rareori solitari. Cercetările radiologice, ultrasonografice și computertomografice indică existența unui gradient descrescînd al calcificărilor de la cap spre coadă (Gilinsky și colab., 1984).

Frecvența calcificărilor pancreatice este raportată diferit în funcție de aria geografică, strîns legată de etiologia bolii, de posibilitățile de investigație și de momentul evolutiv. Probabilitatea de a evidenția calcificările pancreatice crește paralel cu durata bolii, astfel încît, după 15 ani de evoluție, 85% dintre subiecți prezintă calcificări radiologice (Bernades și colab., 1983). Se presupune că orice pancreatită cronică este calcifiantă și că urmărirea suficientă în timp trebuie să pună în evidență calcificările prin diferite metode.

În privința semnificației, se acceptă că evidențierea unor calcificări cu diametrul de peste 5 mm se asociază totdeauna cu obstrucția ductului pancreatic cu consecințele funcționale cunoscute (Gilinsky și colab., 1984).

Pancreatita cronică se asociază, în 5—7% din cazuri, hiperparatiroidismului, 85% dintre cazuri prezentînd calculi pancreatici (Mixter și colab., 1962). Calcificările sînt semnalate și în fibroza chistică.

Se poate considera că în fond prezența calcificărilor nu constituie de fapt o complicație a bolii, ci un eveniment obișnuit în cadrul evoluției naturale, pe termen lung a pancreatitei cronice.

X.1.3. OBSTRUCȚIA SISTEMULUI DE DRENAJ PANCREATIC (chistele și pseudochistele)

X.1.3.1. DEFINIȚIE, CLASIFICARE

Pseudochistele fac parte din cadrul formațiunilor chistice pancreatice (tabelul XLVI) și reprezintă colecții ale secreției pancreatice, localizate la nivelul pancreasului sau a țesuturilor peripancreatice, de obicei în legătură cu sistemul canalar, lipsite de înveliș epitelial propriu.

Tabelul XLVI

Chistele pancreatice

Chiste și pseudochiste prin distensie acino-canalară, secundară unui obstacol
— pancreatita cronică
— oddita
— cancerul pancreatic
Pseudochiste prin necroză
— pancreatita acută
— traumatismele
Tumori chistice
— chistadenom
— chistadenocarcinom
Chiste parazitare
Chiste congenitale

X.1.3.2. ETIOPATOGENEZĂ

Procentajul bolnavilor purtători de pseudochiste a crescut constant pe măsura introducerii unor noi posibilități de diagnostic. Apreciate la 2% din cazuri prin mijloace clinice (Grendell și Cello, 1983), ele sînt semnalate prin ecografie ca o trăsătură comună pentru cele cu dimensiuni sub 5 mm și în 10% din cazuri de peste 10 mm (Lees, 1984). Pe cazuistica noastră am evidențiat chiste de peste 10 mm în 15%, iar microchiste în 20% din cazuri.

Marea majoritate a pseudochistelor se întîlnesc în pancreatopatiile acute sau cronice de etiologie etilică, urmate de cele biliare.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere patogenetic se disting două categorii de pseudochiste în funcție de momentul evolutiv al suferinței pancreatice: pseudochistele din pancreatita acută în legătură cu necroza tisulară activă și ruptura canalară și cele din pancreatita cronică, produse prin modificările morfologice caracteristice bolii care implică existența obstacolului intracanalar, prin precipitate proteice și calculi, și extracanalar prin procesul de fibroză extensivă parenchimatoasă. Datorită obstrucției canalare se produce distensia teritoriilor situate în amont. Chistele din pancreatita cronică sînt situate inițial la nivelul țesutului pancreatic și prin evoluție își pierd învelișul epitelial, datorită distensiei excesive și inflamației (Sarles, 1982), pot conflua și se pot rupe, deversîndu-și conținutul în țesutul peripancreatic. Se consideră astfel că ele sînt chiste adevărate prin baza intrapancreatică și pseudochiste prin expansiunea lor periferică (Sarles, 1965).

X.1.3.3. MORFOPATOLOGIE

Pseudochistele se pot produce atît în cadrul pancreatitei cronice propriu-zise cît și al acutizărilor bolii. Pseudochistele produse prin retenție, creștere și difuziune extrapancreatică sînt formațiunile chistice pancreatice cele mai frecvente. Ele pot fi unice sau multiple, confluînd prin creștere, uneori cu aspect multilocular (Cooperman și colab., 1981). Chistele intrapancreatice au dimensiuni în general mici (sub 3 cm), iar cele extrapancreatice dobîndesc dimensiuni mai mari. Localizarea predominantă se face la nivelul porțiunii cefalice, urmată de cea corporală.

Chistul conține un lichid cu pH alcalin, bogat în albumină, colesterol și hematii, cu activitate enzimatică variabilă. Peretele pseudochistului din pancreatita cronică este mai gros, alcătuit din țesut fibros (Leger și colab., 1975).

X.1.3.4. SIMPTOMATOLOGIE

Pseudochistele pot fi asimptomatice în 15—30% din cazuri (Sarles și colab., 1982). Ele pot surveni la subiecți fără simptomatologie anterioară, sugestivă de pancreatită, în 10% din cazuri (Gilman și colab., 1974). Marea variabilitate a simptomatologiei se explică prin posibilitatea dezvoltării și creșterii pseudochistului spre cele mai variate sedii și organe: bursa omentală, marele epiploon, splină, spațiul prerenal anterior și posterior, colon, stomac, duoden, mediastin, retroperitoneal (Siegelman și colab., 1980). În cazurile simptomatice, manifestările clinice sînt adesea nespecifice, produse datorită compresiunii formațiunilor anatomice vecine sau complicațiilor (tabelul XLVII), și alcătuiesc, în general, o triadă sugestivă: durere, pierdere ponderală și masă tumorală abdominală.

Tabelul XLVII

Manifestări clinice în pseudochistul pancreatic (după Maule și Reber, 1986)

Simptome și semne	Procentaj
Durere	86
Greață și vărsături	72
Tumoare abdominală	49
Pierdere ponderală	35
Icter	13
Ascită	11

X.1.3.5. DIAGNOSTIC

Diagnosticul, sugerat de datele clinice, este precizat, în principal, de explorările cu adresă morfologică.

Examenul radiologic, pe gol, eviden-

Scanned with OKEN Scanner

ţiază rareori pseudochistul, ca o imagine rotunjită, cu contur şters. Examenul baritat duodenal arată semne de compresiune asupra organelor învecinate (corpul stomacului, mica sau marea curbură, regiunea antrală sau bordura externă a duodenului) în 73% din cazuri (Sankaran şi Walt, 1975), iar irigografia, modificări ale colonului stîng şi transvers, pînă la aspectul de stenoză colică (Weissman, 1975).

Examenul ecografic reprezintă explorarea de primă intenţie (Anderson şi colab., 1977), avînd o sensibilitate de 90% şi specificitate de 98%. Pe lîngă elaborarea diagnosticului pozitiv, ecografia precizează topografia, apreciază modificările morfologice ale organelor vecine şi monitorizează evoluţia pseudochistului.

Tomografia computerizată are o sensibilitate şi specificitate superioară ecografiei: permite o mai bună localizare a pseudochistului, stabileşte şi diagnosticul complicaţiilor, datorită posibilităţii administrării simultane a substanţelor de contrast i.v. sau în lumenul tractului gastrointestinal, şi poate fi utilizată şi la subiecţii obezi, cu ileus sau meteorism exprimat (Maule şi Reber, 1986).

Pancreatografia retrogradă endoscopică nu reprezintă o metodă de rutină, dar poate furniza informaţii importante asupra stării tractului biliar la subiecţii cu istoric sugestiv, evidenţiază relaţiile între pseudochist şi sistemul ductal pancreatic precum şi viscerele vecine, permiţînd o mai bună elaborare a planului terapeutic, decelează existenţa pseudochistelor mici, omise de ecografie şi tomografie computerizată, şi este totdeauna indicată la subiecţii cu pseudochiste şi ascită pancreatică (Kane şi Krejs, 1984).

Angiografia, urografia i.v. şi splenoportografia sînt mijloace utile de diagnostic în circumstanţe particulare.

Modificările de laborator sînt reprezentate de prezenţa hiperamilazuriei persistente (Howard şi colab., 1967), cu sau fără hiperamilazemie. O semnificaţie diagnostică importantă o are creşterea fracţiunii termolabile a amilazei, chiar în prezenţa unei amilazemii normale (Brodie şi colab., 1977). Pentru diagnosticul momentului evolutiv al pseudochistului se acordă o mare semnificaţie izoamilazei pancreatice „vechi" („old amylase") sau mai corect amilazei C (chistică) care denotă prezenţa unui chist cu vechime mai mare de 6 săptămîni, cu membrană matură, apt pentru intervenţia chirurgicală de tip derivaţie internă (Warshaw şi Lee, 1980). Se pot asocia anemia şi leucocitoza cu polinucleoză. În cazurile în care se produce compresiune asupra căii biliare principale se conturează sindromul biochimic al colestazei (creşterea fosfatazei alcaline, gamaglutamiltranspeptidazei şi acizilor biliari serici) asociată sau nu cu icter.

X.1.3.6. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial pune două probleme principale: diferenţierea pseudochistului de o reacţie pancreatică inflamatorie difuză, importantă, şi de formaţiile chistice pancreatice (în principal abcese pancreatice şi tumori chistice). În prima situaţie, diagnosticul diferenţial este făcut de examenul ecografic sau tomografia computerizată, iar urmărirea în timp arată evoluţia spre dispariţia formaţiunii palpabile din loja pancreatică. Abcesul pancreatic evoluează cu stare septică, febră sau hiperpirexie, şi leucocitoză importantă cu polinucleoză. Diagnosticul diferenţial faţă de tumorile chistice ale pancreasului (chistadenom şi chist adenocarcinom) (Isaacs şi colab., 1986; Warshaw şi Rutledge, 1987) necesită o analiză detaliată clinico-funcţională şi morfologică (tabelul XLVIII)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XLVIII

Diagnosticul diferențial al pseudochistului pancreatic

	Pseudochistul	Tumori chistice
Sexul	Predominant masculin	Predominant feminin
Factori de risc (Alcoolism, factori biliari, traumatisme)	Prezenți	Absenți
Istoric de pancreatită	Prezent	Absent
Amilazele serice	Crescute	Normale
Ultrasonografia	Imagine unică, rar multiplă	Chiste multiple sau structură septată
Pancreatografie retrogradă endoscopică	60% comunicare cu sistemul ductal	Absența comunicării cu sistemul ductal
Angiografia	Hipovascularizație și deplasarea vaselor	Hipervascularizație
Aspect macroscopic	Perete gros, opac, aderent la viscerele adiacente. Pancreas modificat	Perete „strălucitor" neaderent. Pancreas adiacent normal
Conținutul chistului	Opac, sanguinolent, țesut necrotic. Amilaze crescute, rareori scăzute	Clar, mucoid, sărac în amilaze ($\leqslant$ cu cel seric)
Citologia aspirativă	Detritusuri celulare	Caracteristică
Biopsia peretelui	Absența învelișului epitelial propriu	Prezența unui înveliș epitelial
Istoric natural	Persistență, complicații	Evoluție lentă, nedureroasă, infiltrarea tardivă a țesuturilor adiacente, metastazare tardivă
Tratament	Derivație internă	Rezecție

X.1.3.7. EVOLUȚIE NATURALĂ

Evoluția este diferită pentru pseudochistele din pancreatita acută și cea cronică. Rata rezoluției spontane a pseudochistelor acute poate atinge 85%, pe loturile urmărite ecografic (Czaja și colab., 1975), dar se subliniază totodată că riscul dezvoltării complicațiilor, în cazul unei atitudini conservatoare, este de 41%, față de numai 20% în pseudochistele tratate chirurgical în timp util (Bradley și colab., 1979). Pentru pseudochistele cronice rezolvarea spontană nu este de așteptat decît la cel mult 3% din cazuri și, deși ele sînt mai stabile din punct de vedere evolutiv, rata complicațiilor crește cu vechimea pseudochistului.

X.1.3.8. COMPLICAȚII

În evoluția lor naturală, pseudochistele se complică cu hemoragie, infecție sau ruptură în peritoneu sau viscerele de vecinătate, la care se adaugă compresiunea exercitată de pseudochist asupra formațiunilor anatomice învecinate.

Fistulizarea reprezintă perforația unui pseudochist într-un viscer de vecinătate și se produce în aproximativ 1/3 din cazuri (Shatney și Sosin, 1973). Sediile de predilecție sînt stomacul, duodenul, joncțiunea duodenojejunală, colonul (Sankaran Walt, 1976). Fistulizarea realizează un drenaj intern, care poate fi favorabil pentru evoluția pseudochistului, dar cel mai adesea este însoțită de hemoragie masivă sau infecție consecutivă, grevate de o mortalitate de 27% (Gilman și colab., 1974).

Scanned with OKEN Scanner

Clinic, fistulizarea se traduce prin dureri abdominale, vărsături, diaree și frecvent prin hemoragie digestivă superioară. După fistulizare, masa tumorală, corespunzătoare pseudochistului, se reduce în dimensiuni sau dispare în funcție de diametrul fistulei și eficiența drenajului intern astfel stabilit. Fistulizarea în torace determină pleurezie, chilotorace sau abcese (Syvers și colab., 1968).

Ruptura liberă în cavitatea abdominală determină o stare de șoc, cu o mortalitate între 14% (fără hemoragie) și 80% (cu hemoragie) (Cooperman și colab., 1981). Ruptura este precedată uneori de o creștere rapidă a pseudochistului, care reprezintă o indicație de intervenție chirurgicală promptă (Grendell și Cello, 1983).

Infecția. Abcesele pancreatice se pot constitui într-o zonă de necroză pancreatică după pancreatită acută hemoragică, în cursul exacerbării pancreatitei cronice asociate cu necroza parenchimului pancreatic sau prin infectarea unui pseudochist. Căile pe care se propagă infecția bacteriană pot fi: calea hematogenă, extensia directă de la organele adiacente, perforația, calea limfatică sau migrarea germenilor bacterieni prin peretele intestinal, în cazurile cu ileus prelungit (Frey și Lindenauer, 1981).

Clinic se manifestă prin stare septică, febră, frisoane, tahicardie, tahipnee, ileus, leucocitoză și polinucleoză, iar obiectiv semne peritoneale. Suspiciunea clinică este întărită de ultrasonografie sau de tomografia computerizată, iar pancreatografia retrogradă endoscopică precizează existența comunicării cu sistemul ductal pancreatic sau prezența unor traiecte fistuloase. Puncția aspirativă cu ac fin, ghidată ecografic sau computer tomografic permite izolarea florei bacteriene (Federle și colab., 1981).

X.2. FENOMENE DE COMPRESIUNE ȘI STENOZĂ A ORGANELOR ADIACENTE

Pancreasul modificat inflamator și pseudochistul pancreatic, în raport cu diferite segmente ale tractului gastrointestinal, determină producerea unor modificări inflamatoare, fibroase și compresive: stenoză coledociană, pilorică, duodenală, a joncțiunii duodenojejunale, tracțiuni intestinale, modificarea raporturilor anatomice la nivelul intestinului subțire, subocluzii intestinale (Anderson și Stroud, 1981).

Cea mai frecventă complicație biliară o reprezintă stenoza coledociană, produsă la nivelul traseului retro sau intrapancreatic, datorită modificărilor morfologice ale capului pancreatic și, mai rar, datorită prezenței unui pseudochist. Modificarea poate fi asimptomatică și tradusă doar printr-un sindrom biochimic de colestază (tabelul XLIX). În 11 cazuri de pancreatită cronică cefalică, cu sau fără pseudochiste, am întîlnit constant prezența sindromului de colestază, în 8 cazuri colestază pură, iar în 3 icter colestatic.

O creștere a fosfatazei alcaline, cu o durată care depășește 4 săptămîni, în prezența unui psedochist, trebuie să pună întotdeauna problema unei complicații biliare (DiMagno și Clain, 1986). Persistența obstrucției peste o lună se poate complica cu colangită, abcese hepatice sau ciroză biliară secundară.

Evaluarea subiecților cu suspiciune de stenoză a căii biliare principale cuprinde ultrasonografia (evidențierea căilor biliare intrahepatice dilatate), colangiografia percutană transhepatică sau pancreatografia retrogradă endoscopică pentru precizarea modificărilor anatomice ale căilor biliare, explorarea biochimică hepatobiliară completă și, eventual, puncția biopsie hepatică, în cazul suspiciunii instalării cirozei biliare secundare. Cea mai întîlnită modifi-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XLIX

Sindromul colestatic în pancreatita cronică (PC)

Lot	FA UI/l	γGT UI/l	Acizi biliari μmol/l	LPX mg%
Martori	25,6±5,1	18,3±7,6	3,8±1,7	0
	p<0,001	p<0,01	p<0,01	p<0,01
PC cefalică	50,9±11,8	40±21,4	17,7±2,8	26,5±24
	p>0,05	p<0,01	p<0,001	p<0,01
PC corporeocaudală	35±15,4	15,8±13,4	2,5±0,75	0

care coledociană constă într-o stenoză alungită, filiformă (tip I Caroli), mai rar stenoză în „clepsidră" la nivelul marginii superioare a pancreasului (tip III Caroli) sau, și mai rar, compresiunea laterală a căii biliare printr-un pseudochist (tip IV Caroli). Persistența modificărilor clinice și de laborator mai mult de 4—6 săptămîni constituie o indicație de rezolvare chirurgicală.

Litiaza biliară asociată (mai frecvent de tip pigmentar) poate fi secundară pancreatitei cronice sau poate constitui un factor favorizant al dezvoltării leziunilor pancreatice.

Un loc aparte îl dețin stenozele colice produse în cursul pancreatitelor acute sau cronice (Meyers și Evans, 1973), datorită difuziunii loco-regionale a enzimelor pancreatice, mecanism patogenetic susținut prin predominanța leziunilor la nivelul tunicilor externe ale colonului, afectarea predominantă a bordurii mezocolice, coexistența unor leziuni asemănătoare în organele vecine (Weissman și colab., 1977). Stenozele colice din cursul pancreatitelor se caracterizează prin localizare predominantă la nivelul unghiului stîng al colonului sau în proximitatea sa, stenoză lungă, păstrarea relativ normală a desenului mucos la irigografie, absența ulcerațiilor, hipervascularizație a zonei stenotice, arteriografic, și posibilă regresie spontană sau prin tratament chirurgical conservativ (colostomie, liza aderențelor).

Complicațiile urinare sînt rare și se manifestă prin compresiunea și deplasarea rinichiului datorită dezvoltării unui pseudochist perirenal, cu modificări ale sistemului pielocalicial sau chiar fistulizarea chistului în bazinet sau ureter (Anderson și Stroud, 1981).

X.3. COMPLICAȚII VASCULARE

Complicațiile vasculare se manifestă prin hemoragii digestive superioare de cauză variată (tabelul L).

Hipertensiunea portală prin tromboza venei porte se întîlnește în aproximativ 18% din cazurile de pancreatită cronică (Moreaux și Thomson, 1983) și produce între 7% și 9% din totalul hemoragiilor digestive (Staub și colab., 1981). Uneori, se poate restabili parțial debitul portal prin recanalizarea trombusului sau prin dezvoltarea unei circulații colaterale periportale cavernomatoase (Aldrote și colab., 1976). Arborele portal recanalizat poate fi exclus din circulația portală, comunicînd cu un pseudochist pancreatic iar sîngele portal ia calea circulației colaterale cavernomatoase periportale (Pedrazzoli și colab., 1986). Complicația hemoragică rezultă din ruptura varicelor esogastrice.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul L

Cauzele hemoragiilor în pancreatita cronică

Acțiunea unor agenți etiologici comuni
Ciroza hepatică etilică
Gastrita eroziv㠊
Boli asociate
Ulcerul gastroduodenal
Hipertensiune portală
Tromboza venei porte
Tromboza venei splenice
Macroanevrisme, eroziuni și necroze vasculare
Infarctarea și necroza viscerelor adiacente

Hipertensiunea portală sectorială se dezvoltă prin tromboza venei splenice. Datorită traseului său, vena splenică poate fi interesată prin procesul inflamator pancreatic de vecinătate, pancreatita cronică fiind responsabilă de aproximativ 50% dintre toate cazurile de tromboză de venă splenică (Sutton și colab., 1970), 20—40% dintre cazurile de pancreatită cronică complicîndu-se cu tromboză de venă splenică (Bradley, 1987). Consecința hipertensiunii portale sectoriale este hemoragia digestivă superioară, survenită în 50—70% din cazuri (Moossa și Gadd, 1985; Bradley, 1987) prin ruptura varicelor esofagiene, gastrice, duodenale sau chiar colice (Johnson și Myers, 1973).

Diagnosticul de tromboză de venă splenică este sugerat de un istoric de pancreatită la un subiect cu funcție hepatică normală, care prezintă varice esogastrice, complicate cu hemoragie digestivă superioară. Certitudinea este dată de faza venoasă a angiografiei celiace, de splenoportografie sau de portografia percutană-transhepatică (Anderson și Stroud, 1981).

Macroanevrismele arteriale se dezvoltă în 10% din cazurile de pancreatită complicată cu pseudochiste sau abcese (White și colab., 1976), datorită distrucției pereților vasculari prin mecanism enzimatic (Stanley și colab., 1981.) În ordinea descrescîndă a frecvenței sînt interesate arterele: splenică, gastroduodenală, pancreatico - duodenală, pancreatică, gastrică, hepatică. Deși complicația nu este foarte frecventă este una dintre complicațiile majore, cu risc vital, care reclamă intervenție chirurgicală de urgență.

Manifestările clinice depind de calibrul vasului interesat, severitatea procesului pancreatic și gradul afectării viscerelor adiacente. Clinic, se manifestă prin durere, semne de hemoragie internă sau hemoragie digestivă superioară, anemie, tahicardie și apariția unei mase tumorale abdominale asociată cu suflu, cînd hemoragia se produce în cavitatea pseudochistului, transformîndu-l într-un pseudoanevrism (Buckman, 1966). Hemoperitoneul evoluează cu semne de hemoragie internă, adesea masivă, și șoc hemoragic ireversibil. Diagnosticul se stabilește prin arteriografia splanchnică.

Hemoragia se poate produce și în parenchimul pancreatic sau în Wirsung (Steckman și colab., 1984). În aproximativ 50% din cazuri, hemoragia are loc din peretele chistului și este de amploare mai mică (Sarles și colab., 1982).

Infarctarea și necroza viscerelor adiacente poate reprezenta o sursă de sîngerare majoră, adesea greu de controlat. Interesează stomacul, duodenul, colonul transvers sau splina și se produce în cursul unor pusee de pancreatită acută cu necroză pancreatică și peripancreatică. Complicațiile splenice au la origine un infarct splenic care, în funcție de mărimea și localizarea sa,

Scanned with OKEN Scanner

poate determina mai multe manifestări: infarctul limitat produce un hematom intrasplenic care se organizează și formează un fals chist hematic; infarctul total determină necroză splenică; infarctul subcortical provoacă ruptura spontană a splinei, iar infarctul suprainfectat, abcesul splenic (Chambon și colab., 1987).

X.4. SEROZITELE ENZIMATICE

Sînt complicații mai recent semnalate (Davis și Kelsey, 1951), a căror frecvență oscilează în diferite statistici între 6,6% și 15,8% (Sankaran și Walt, 1979; Adolf și colab., 1987) din cazurile cu pancreatită cronică.

Serozita enzimatică se produce la bolnavi cu pancreatită cronică tipică, cel mai frecvent de etiolgie etilică, cu Wirsung dilatat și tortuos, purtători de pseudochiste (Donowitz și colab., 1974).

Teoria veche a blocajului căilor limfatice (Gambill și colab., 1960; Dreiling, 1970) a făcut loc teoriei propagării directe a enzimelor pancreatice prin fisurarea unui pseudochist sau a canalelor pancreatice. Dacă ruptura este anterioară se produce o fistulă pancreatică internă și enzimele difuzează lent în cavitatea peritoneală producînd ascita pancreatică. Dacă ruptura este posterioară, sucul pancreatic difuzează în spațiul retroperitoneal și apoi în mediastin sau spațiul pleural, de-a lungul esofagului și aortei, producîndu-se, în realitate, o veritabilă fistulă pancreatico-pleurală (Sankaran și Walt, 1971, Bradley, 1989). Uneori se poate asocia și o pericardită enzimatică.

Din punct de vedere clinic manifestarea apare la bolnavi cu istoric sugestiv de pancreatită cronică și consum recunoscut de alcool. Episoadele de pancreatită acută în antecedentele imediate sînt rare (Cameron și colab., 1976). Bolnavul prezintă creșterea în volum a abdomenului, pierdere ponderală și slăbire, iar la examenul obiectiv se constată ascită. În cazul pleureziei enzimatice se dezvoltă dispnee, tuse și durere toracică. Pleurezia poate fi unilaterală (mai frecvent stîngă) sau bilaterală și, de obicei, masivă. În 1/3 din cazuri ascita și pleurezia apar concomitent (Maule și Reber, 1986).

Diagnosticul de laborator se face pe baza unei triade: creșterea amilazei serice (inconstantă), conținutul crescut în amilază și în proteine (>3 g%) a revărsatului pleural sau peritoneal (Sankaran și Walt, 1979). Creșterea concentrației enzimelor serice este disproporționat de mică față de cea din peritoneu sau pleură și pare a fi datorită reabsorbției pasive a enzimelor din lichidul ascitic sau pleural (Zuidema și Cameron, 1981).

Diagnosticul complet necesită efectuarea pancreatografiei retrograde endoscopice pentru a stabili starea sistemului ductal pancreatic și sediul fistulei.

Diagnosticul diferențial necesită excluderea decompensării vasculare a unei ciroze hepatice, a peritonitei bacteriene spontane la cirotici, a peritonitei bacilare și a carcinomatozei peritoneale (tabelul LI)

Se pot înregistra rezultate fals pozitive cu carcinomatoza peritoneală, probabil datorită unei metaplazii a celulelor mezoteliale prin expunerea la acțiunea enzimatică pancreatică (Cameron, 1978).

Evoluția este cronică, trenantă, necesitînd evacuări repetate și impunînd cel mai adesea intervenția chirurgicală.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul LI

Diagnosticul diferențial al ascitei pancreatice

Boala	Amilaza serică	Lichidul ascitic			
		Amilaze	Proteine g%	Nr. leucocite/mmc	Polinucleare
Ascita pancreatică	crescută	crescute	>3	>500	scăzute
Ciroza	normală	scăzute	<2	250—300	25—50%
Ciroza cu peritonită bacteriană	normală	scăzute	1,6	>500	>70%
Peritonită bacilară	normală	scăzute	>3	>500	limfocitoză
Carcinomatoză peritoneală	normală	scăzute	1,9	scăzut	predominanța hematiilor

X.5. NECROZA GRĂSOASĂ METASTATICĂ (citosteatonecroza diseminată)

A fost semnalată încă din 1883 de Chiari și se poate manifesta clinic prin: citosteatonecroză subcutanată, necroza grăsoasă intramedulară și manifestări articulare. Leziunile se produc prin mecanism enzimatic, datorită creșterii activității serice și tisulare a lipazei, consecință a unei rupturi canalare sau a unui pseudochist (Zeller și Hetz, 1966).

Citosteatonecroza subcutanată se manifestă printr-un tablou asemănător cu al eritemului nodos. Nodulii au diametrul variabil, atingînd chiar 3—4 cm, uneori foarte dureroși, acoperiți de tegumente roșii și calde, distribuție predominant la nivelul membrelor inferioare, a coapselor, gambelor, genunchilor, regiunii pretibiale, maleolare, dar și la nivelul membrelor superioare, torace, regiunea fesieră, sacrată (Debray și colab.; 1969) sau pot fi confluenți cu aspect erizipelatos (Bank, 1986). Nodulii se pot vindeca fără cicatrice, se pot ulcera, cu scurgerea unui material uleios, sau se pot dezvolta pseudoabcese neinflamatorii (Bank, 1966). Histologic se întîlnește un aspect de necroză grăsoasă, înconjurată de o coroană de țesut inflamator.

Necroza grăsoasă intramedulară nu produce un tablou clinic particular și se diagnostichează datorită calcificării leziunilor medulare, fiind decelabilă în principal la nivelul regiunilor distale ale femurului și umerusului.

Poliartrita poate însoți necroza grăsoasă subcutanată și se traduce printr-un tablou asemănător cu al artritei gutoase sau al reumatismului poliarticular acut. Prezența unui revărsat intraarticular uleios, steril, este mărturia necrozei grăsoase articulare (Debray și colab., 1969).

X.6. CANCERUL PANCREATIC ȘI EXTRAPANCREATIC

Dezvoltarea unui cancer pancreatic pe fondul pancreatitei cronice etilice se semnalează cu o frecvență variabilă, cuprinsă între 2% (Marks și Bank, 1973), 8,5% (Ammann și colab., 1980), atingînd însă 20% din cazuri în pancreatita cronică ereditară. Complicația se suspectează în cazurile în care, în ciuda abstinenței, durerea pancreatică persistă sau se accentuează, pierderea ponderală este progresivă, se dezvoltă icter sau tromboză de venă splenică, iar la examenul obiectiv apare o masă tumorală abdominală sau un suflu în cadranul superior stîng abdominal (Bank, 1986).

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul este precizat prin ultrasonografie, tomografie computerizată și puncție aspirativă cu ac fin sub control ecografic sau computer tomografic.

Incidența cancerelor extrapancreatice variază între 0—30% pe diferite statistici, localizarea predominantă fiind: cavitatea bucală, laringele, traheea, colonul (Marks și Bank, 1976; Ammann și colab., 1984), fiind explicată mai curînd prin etilismul și tabagismul asociate, aport alimentar crescut de grăsimi și proteine animale sau alte boli asociate.

X.7. SCĂDEREA COMPETENȚEI IMUNE

Se manifestă prin reducerea celulelor T circulante și susceptibilitatea crescută la infecții, în special la tuberculoză, probabil datorită și asocierii alcoolismului, malabsorbției proteice și diabetului asociat (Bank, 1986).

X.8. ULCERUL DUODENAL

Se comunică prezența ulcerului duodenal în 13—19% dintre cazurile cu pancreatită cronică (Dreiling și colab., 1969; Fitzgerald și colab., 1963) și se consideră că incidența crescută a ulcerului duodenal se datorește nu atît creșterii factorilor de agresiune (secreția clorhidropeptică fiind scăzută în pancreatita cronică etilică), cît tamponării deficitare a acidului clorhidric, datorită scăderii debitului de bicarbonat, paralel cu gravitatea pancreatopatiei (Regan și colab., 1979). În alte statistici, incidența ulcerului duodenal nu diferă de cea a populației generale (Bernades și colab., 1975).

X.9. ASOCIERI LEGATE DE FACTORUL ETIOLOGIC COMUN

Etilismul, ca factor etiologic dominant, condiționează prezența unor asocieri: hepatita alcoolică, ciroza hepatică etilică, neuropatia periferică, cardiomiopatia (Bank și colab., 1978).

Scanned with OKEN Scanner

XI. TRATAMENT

XI.1. EXCLUDEREA FACTORILOR CAUZALI

Avînd în vedere ponderea etilismului în etiologia pancreatitei cronice în aria noastră geografică, excluderea consumului de alcool este dezideratul principal. Combaterea alcoolismului este o problemă complexă care impune asigurarea colaborării pacientului, a familiei și întărirea unor condiții de climat social.

Cercetările logitudinale, efectuate pe loturi semnificative de pacienți cu pancreatită cronică etilică, au evidențiat efectul favorabil al excluderii alcoolului. Abstinența influențează nu numai durerea (Gastard și colab., 1973), dar poate favoriza o restaurare parțială a funcției exocrine pancreatice (Nagata și colab., 1986), care ar putea fi pusă nu numai pe seama eliminării puseelor de pancreatită acută, ci și a posibilei regenerări acinare (Miyako și colab., 1986).

În măsura în care se poate accepta o etiologie biliară a pancreatitelor cronice, tratamentul, adresat în principal litiazei complicate, poate reprezenta un obiectiv terapeutic cauzal.

Pentru pancreatita cronică obstructivă, îndepărtarea obstacolului cicatricial-stenozant, tumoral, inflamator etc. conduce la recuperarea parțială a funcției exocrine pancreatice.

XI.2. TRATAMENTUL PATOGENETIC

XI.2.1. ALIMENTAȚIA

Alimentația are valoare de tratament patogenic. Tendințele de ordin restrictiv au fost treptat abandonate tinzîndu-se spre o alimentație completă și echilibrată, care să conțină toate principiile alimentare. Dietele unilaterale reflectă mai degrabă „incapacitatea noastră de acțiune decît necesitățile nutriționale" (Soutter și colab., 1986).

Regimul alimentar trebuie să asigure un aport de 2.500—3.000 cal și cuprinde 120 de g proteine, 450 g hidrați de carbon și 40—60 g lipide (Berk și Guth, 1970; Coraggio și colab., 1987). Restricțiile sînt limitate la băuturile alcoolice, cafea și reducerea consumului de grăsimi. Ele urmăresc evitarea stimulării brutale a secreției pancreatice care, în condițiile unei tulburări de drenaj, determină distensia canalară și durerea. Aceleași obiective sînt atinse prin fracționarea aportului alimentar.

Restricția de lipide se bazează pe constatarea existenței unui paralelism între ingestia și excreția lipidică (Durie și colab., 1980). Se constată totuși că, în ciuda acestui paralelism, un aport lipidic ridicat asigură și o absorbție lipidică mai crescută, conducînd la un aport energetic corespunzător, precum și la acoperirea necesităților de vitamine liposolubile și acizi grași esențiali (Zentler-Munro, 1987). În general, lipidele nu depășesc 20—25% din rația

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul LII

Alimentația în pancreatita cronică (după Scuro și Vantini, 1987)

Măsuri	Efecte — comentarii
1. Excluderea alcoolului	Reducerea recăderilor dureroase
2. Aport caloric normal fără restricții dietetice majore	Nu există măsuri dietetice disponibile pentru a ameliora evoluția bolii sau funcția pancreatică
3. Mese fracționate	Pot influența durerea. Sînt mai bine tolerate subiectiv. Pot fi o măsură utilă în insuficiența exocrină severă
4. Excluderea alimentelor netolerate	Bază empirică
5. Reducerea aportului de fibre alimentare	Utilă în insuficiența pancreatică în scopul prevenirii inhibiției enzimelor pancreatice
6. Înlocuirea TLL cu TLM	La pacienții care nu răspund favorabil la tratamentul substitutiv enzimatic cu doze mari
7. Reducerea sau excluderea fumatului	Previne scăderea secreției pancreatice de bicarbonat.

calorică totală (Sarles și Sahel, 1976). În cazurile cu steatoree importantă și deficit ponderal greu de controlat, se recurge la administrarea de trigliceride cu lanț mediu (TLM), care nu necesită lipoliză pancreatică intraluminală și formare micelară, lipoliza avînd loc la nivel enterocitar sub acțiunea lipazelor celulare. Se utilizează preparatul *Portagen* (Berk și Guth, 1970).

Regimul alimentar al pancreatitei cronice trebuie să asigure rația necesară pentru refacerea tisulară și sinteza enzimatică. Azotoreea din pancreatita cronică este mult mai puțin exprimată decît steatoreea și răspunde mai bine la tratament. Pierderea masei musculare se datorește mai degrabă catabolismului proteic crescut, decît aportului proteic nesatisfăcător (Soutter și colab., 1986). Indicațiile mai vechi de administrare a unor preparate de aminoacizi (Stuard amino-acids), bazate pe existența unei proteolize deficitare, nu mai sînt actuale.

Aportul de cruditați se reduce avînd în vedere efectul fibrelor alimentare asupra enzimelor pancreatice. Cercetări *in vitro* au evidențiat faptul că fibrele alimentare reduc activitatea enzimelor pancreatice. Mecanismele incriminate sînt multiple: adsorbția enzimelor la suprafața fibrelor, sechestrarea lor în gelul format de unele categorii de fibre (pectina), legarea specifică a enzimelor de fibre, neutralizarea sediilor active, inactivarea enzimelor prin inhibitori proteici (Dunaif și Schneeman, 1981; Dutta și Hlasko, 1985). S-a constatat că lignina abolește total activitatea tripsinei și chimotripsinei, amploarea fenomenului fiind determinată de durata de incubare și concentrația fibrelor în mediu (Hansen, 1986). Dacă în condiții fiziologice, fenomenul de inhibiție enzimatică nu are semnificație patologică, la subiecții cu pancreatită cronică și insuficiență exocrină pancreatică aportul de fibre alimentare potențează malabsorbția (Dutta și Hlasko, 1985).

Principalele direcții și obiective ale regimului alimentar din pancreatita cronică sînt sintetizate în tabelul LII

Nutriția parenterală totală se indică la subiecții cu pseudochiste (mai ales în cadrul pancreatitei acute) sau la cei cu ascită pancreatică. Se scontează astfel pe menținerea unei bune stări de nutriție, care să facă posibilă așteptarea pentru o rezolvare conservativă a cazului sau să faciliteze o intervenție chirurgicală ulterioară (Variyam, 1983).

Scanned with OKEN Scanner

XI.2.2. TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI EXOCRINE PANCREATICE

XI.2.2.1. TRATAMENTUL SUBSTITUTIV

Baze fiziopatologice. Insuficiența exocrină pancreatică determină o malabsorbție globală: lipidică, proteică și a hidraților de carbon, dar de amploare inegală. Azotoreea este mai puțin exprimată decît steatoreea, iar maldigestia hidraților de carbon nu are semnificație patologică majoră. Tulburările de digestie cu steatoree și azotoree consecutivă sînt evenimente tardive în cadrul insuficienței pancreatice. În istoria naturală a pancreatitei cronice, deficitul de lipază se instalează mai rapid decît cel al enzimelor proteolitice (DiMagno și colab., 1975), ceea ce face ca steatoreea să domine tabloul insuficienței exocrine pancreatice.

Steatoreea din pancreatita cronică se produce, în principal, prin scăderea debitului lipazic și inactivarea enzimatică la pH-ul duodenal acid.

Șansele de a corecta steatoreea prin administrarea exogenă de enzime pancreatice depind de concentrația enzimatică realizată la nivelul duodenului, la rîndul său dependentă de gradul de inactivare prin pH-ul acid.

Indicații. Tratamentul substitutiv cu fermenți pancreatici este indicat în pancreatitele cronice cu insuficiență exocrină pancreatică relevată de steatoree, care depășește 15 g/24 h, creatoree, diaree, manifestări dispeptice sau combinații ale acestora.

Scopul tratamentului substitutiv. Administrarea preparatelor enzimatice urmărește abolirea steatoreei și creatoreei, pozitivarea bilanțului azotat și normalizarea greutății corporale.

Preparate. Preparatele enzimatice în uz sînt preparate de pancreatină, extract din pancreasul porcin, cu conținut variabil în fermenți pancreatici, în funcție de produsul respectiv. Unora dintre ele li se asociază proteze vegetale — bromelinul (Nutrizym), celulază (Cotazym), hemicelulază (Festal), acizi biliari sau bilă de bou purificată. Conținutul în fosfolipază și colipază nu este determinat și menționat în compoziția preparatelor.

Tablete sau pulberi. Pulberea de pancreatină se utilizează în patologia pediatrică, iar tabletele sau capsulele în cea a adultului. Preparatele condiționate sub formă de tablete (Ilozyme, Viokase, Pancreatin, Zypan) sau capsule (Cotazym, Panteric) își eliberează rapid conținutul în stomac, ceea ce, în condițiile unui chimism gastric normal, duce la pierderea rapidă și ireversibilă a mai mult de 90% din activitatea enzimatică (DiMagno și colab., 1977). Activitatea enzimatică este conservată la subiecții cu hipo sau aclorhidrie.

Tablete enterosolubile. Preparatele previn inactivarea gastrică a enzimelor pancreatice prin eliberarea conținutului la nivelul duodenului și intestinului subțire la pH mai mare de 6. Se prezintă sub formă de granule pentru copii și tablete pentru adulți (Festal, Mexase, Pancrease, Enzypan, Pancreax Forte, Nutrizym). Conținutul se eliberează complet în decurs de 60 de minute la pH 6,8 (Zentler-Munro și Northfield, 1987).

Eficiența preparatelor enterosolubile este limitată de doi factori: timpul de retenție gastrică și pH-ul duodenal. Tabletele enterosolubile se evacuează tardiv prin pilor, datorită dimensiunilor lor, ceea ce face posibilă existența unui asincronism între prezența chimului gastric și a conținutului enzimatic exogen la nivelul duodenului. Pe de altă parte, întrucît preparatele se dizolvă la un pH mai mare de 6, în pancreatitele cronice cu chimismul gastric conservat și scădere importantă a secreției pancreatice de bicarbonat, dizolvarea nu se produce decît în intestinul subțire distal sau tabletele se e-

Scanned with OKEN Scanner

limină intacte. De aceea eficiența preparatelor enterosolubile depinde, în ultimă instanță, de pH-ul intragastric și intraduodenal (Graham, 1977).

Microsfere enterosolubile. Față de tabletele enterosolubile, microsferele au avantajul că, datorită diametrului mai mic de 2 mm, elimină posibilitatea retenției intragastrice prelungite, cauzată de retenția pilorică, și se amestecă mai omogen cu chimul alimentar. Ele se prezintă sub aspectul unei capsule gelatinoase care eliberează în stomac microsferele enterosolubile de pancreatină. Granulele protejate eliberează conținutul enzimatic la pH 5,5, activitatea lor fiind dependentă de pH-ul duodenal. Preparatele disponibile sînt Pancrease și Kreon. Cercetările comparative asupra eficienței la conținut egal în lipază au evidențiat superioritatea granulelor enterosolubile față de preparatele uzuale (Lankisch și colab., 1986; Stead și colab., 1987)). Granulele enterosolubile par a simplifica și îmbunătăți tratamentul insuficienței exocrine pancreatice (Lankisch, 1987), dar prețul de cost este sensibil mai ridicat.

Enzime acido rezistente. Pentru a depăși factorul limitant, reprezentat de inactivarea enzimelor la pH-ul gastric acid, s-au introdus în terapie preparate acido rezistente de origine fungică. Lipazele fungice (din *Aspergillus oryzae* și *Rhizocus orrhizus)* sînt active pe o scară largă de pH și își conservă activitatea chiar la un pH sub 2 (Balasubramanian și colab., 1985). Ele determină însă o hidroliză incompletă care generează predominant digliceride și care necesită foarte probabil prezența lipazei pancreatice pentru hidroliza completă a trigliceridelor (Zentler-Munro și Northfield, 1986). Preparatul *Nortase* asociază lipaza extrasă din *Rhizopus,* proteaze din *Aspergillus* și amilază. Produsul are o eficiență echivalentă cu a Kreonului, la doze cu 75% mai mici, exprimate în conținutul în lipază, datorită enzimelor acidorezistente (Schneider și colab., 1985).

Conținutul enzimatic. Deși preparatele disponibile conțin toate cele trei enzime pancreatice, eficiența lor este determinată de conținutul în lipază, deoarece steatoreea este cel mai important simptom al insuficienței exocrine pancreatice. Aceasta se datorește faptului că, în general, în pancreatopatiile ce evoluează cu insuficiență exocrină pancreatică, activitatea proteazică este conservată mai bine decît cea lipazică (DiMagno și colab., 1975), cît și faptului că tripsina, administrată în preparatele enzimatice, își conservă mai bine activitatea decît lipaza: 22% din activitatea triptică și numai 8% din cea lipazică administrată se păstrează la nivelul ligamentului lui Treitz (DiMagno și colab., 1977). Aceste considerente fac ca aprecierea eficienței preparatelor enzimatice să se facă în funcție de conținutul lor în lipază, care variază pe o scară foarte largă (tabelul LIII).

Tabelul LIII

Preparate enzimatice comerciale

Preparat	Condiționare	Conținut în lipază
Zypan	T	10
Pancreatin	T	70
Enzypan	E	297
Viokase	E	1.600
Pancrease	E, C	2.000
Festal	E	2.073
Cotazym	C	2 100
Ilozym	T	3 600
Cotazym Forte	E	4 290
Nutrizym	E	8 000
Triferment	D	6 u W
Panzcebil	D	Complex enzimo-pancreatic 0,20 g

T = tablete; C = capsule; D = drajeuri; E = tablete enterosolubile

Pentru realizarea unei digestii eficiente este necesară atingerea unei concentrații enzimatice optime la nive-

lul duodenului. În general, maldigestia este abolită sau minimalizată dacă se realizează cel puțin 5% din debitul enzimatic pancreatic normal (DiMagno și colab., 1977). Dezideratul este atins prin asigurarea unei cantități de 10.000 UI tripsină și 28.000 UI lipază în perioada de 4 ore postprandială (DiMagno și Clain, 1986). Se estimează că se poate sconta pe o reducere cu 50% a steatoreei prin administrarea unei cantități de 10—12 000 UI lipază/masă. Dublarea dozei nu are nici un efect aditiv, o ameliorare a indicelui de digestibilitate al grăsimilor înregistrîndu-se doar la o doză cvadruplă (Graham, 1980). Nici chiar la doze de peste 40.000 UI lipază/masă nu se obține abolirea steatoreei, iar dozele crescute nu sînt bine tolerate digestiv. Pentru preparatele acidorezistente de lipază, dozele sînt cu 75% mai mici (Schneike și colab., 1985).

Modul de administrare. Preparatele enzimatice se administrează în cursul meselor, doza calculată ca eficientă o dată sau doze fracționate orale. Cercetările comparative nu susțin superioritatea administrării orare, care este în plus și mai greu acceptată de bolnavi (DiMagno și colab., 1977).

Măsuri de potențare a eficienței preparatelor enzimatice. Avînd în vedere inactivarea enzimelor pancreatice la pH-ul gastric acid, eficacitatea preparatelor enzimatice depinde de perioada de timp în care se poate menține pH-ul gastric, postprandial, mai mare de 4 (Graham, 1977). Alături de introducerea în terapie a formelor enterosolubile, potențarea eficienței preparatelor enzimatice se face prin recurgerea la neutralizante ale secreției gastrice sau antisecretorii.

— *Antiacidele.* Pentru a fi apreciat ca eficient un antiacid trebuie să mențină pH-ul intragastric mai mare de 4 pe o durată de minimum 60 minute postprandial și cel duodenal mai mare de 4 pentru cel puțin 90 de minute postprandial (Graham, 1977; DiMagno, 1979), aceasta prezentînd totodată dezavantajul de a crește volumul intragastric și a dilua conținutul enzimatic sub nivelul critic de 5—10%, apreciat ca normal (Regan și colab., 1977). Administrarea de bicarbonat de sodiu, 2 tb a 650 mg la începutul și la sfîrșitul mesei, potențează activitatea preparatelor enzimatice și ameliorează indicele de utilizare lipidică (Graham, 1980). Un efect asemănător îl are hidroxidul de aluminiu, care are însă dezavantajul efectelor secundare: constipație, depleție de fosfor, precum și un preț de cost mai ridicat. Hidroxidul de Mg și Al crește excreția fecală de grăsimi, probabil prin chelarea sărurilor biliare, iar sărurile de Ca au același efect nociv prin formarea de săpunuri de calciu sau precipitarea acizilor biliari glicoconjugați (Drube și colab., 1964; Graham și Sackman, 1982).

— *Blocanți ai receptorilor H_2.* Acționează prin scăderea secreției gastrice acide și creșterea consecutivă a pH-ului intragastric, reducerea volumului de secreție gastrică cu creșterea concentrației enzimatice în stomac (Regan și colab., 1978), împiedicarea precipitării acizilor biliari la nivelul duodenului prin creșterea pH-ului și creșterea consecutivă a concentrației de acizi biliari și lipide în faza micelară (Regan și colab., 1979). Efectul terapeutic favorabil este condiționat de administrarea unei doze suficiente de fermenți pancreatici. O doză de 300 mg cimetidină, administrată înainte de masă, este capabilă să mențină pH-ul intragastric 4 și cel intraduodenal 6 timp de 3 ore postprandial (Regan și colab., 1977).

Indicația de asociere a cimetidinei este rezervată în cazul utilizării de preparate neprotejate față de mediul gastric acid (Regan și colab., 1977; Durie și colab., 1980). Asocierea nu ar fi necesară pentru preparatele enterosolubile, deoarece acestea necesită un timp relativ îndelungat pentru disoluție

Scanned with OKEN Scanner

chiar la pH 6. În unele cazuri totuși asocierea de cimetidină-microsfere enterosolubile a dat rezultate favorabile (Gow și colab., 1981). Dozele propuse variază între 5 mg/kg/masă pînă la 15—20 mg/kg/masă, dar schemele cele mai răspîndite utilizează la adult o doză fixă de 300—400 mg înainte de masă.

Mai recent, s-a încercat cu succes asocierea la preparatele enzimatice a *omeprazolului* (Lamers și Jansen, 1986).

Acizii biliari și taurina. Includerea în preparatele enzimatice a bilei de bou sau a acizilor biliari nu are efect potențator deoarece acizii biliari liberi nu au efect de formare micelară și precipită chiar la un pH mai mare decît acizii biliari endogeni (Nassif și colab., 1981). În schimb, administrarea de taurină determină o ameliorare a absorbției lipidice de pînă la 20% datorită modificării raportului glico-tauroconjugați, în favoarea conjugaților cu taurină care nu precipită la pH 2 (Darling și colab., 1985).

Tratamentul mucolitic a fost imaginat în fibroza chistică pancreatică pentru a depolimeriza mucoproteinele și a ameliora astfel absorbția intestinală. Utilizarea de N-acetilcisteină, asociată cu enzimele pancreatice, nu și-a dovedit eficiența (Mitchell și Elliott, 1981).

Individualizarea tratamentului. Eficacitatea tratamentului enzimatic substitutiv depinde de numeroși factori: secreția gastrică acidă, viteza de tranzit gastrointestinală, secreția de bicarbonat pancreatică, secreția enzimatică pancreatică reziduală, concentrația acizilor biliari la nivelul duodenului, încărcarea alimentară (Zentler-Munro și Northfield, 1987). Aceasta reclamă individualizarea tratamentului în funcție de factorii identificabili.

Preparatele pancreatice neprotejate se indică la subiecții cu gastropatii aclorhidrice sau la cei cu gastrectomie, vagotomie și gastroenteroanastomoză la care există o scădere a secreției gastrice clorhidrice și un tranzit gastrointestinal rapid. În aceste situații, administrarea de preparate enterosolubile nu este indicată datorită întîrzierii dezintegrării lor, dezavantajoasă la subiecții cu tranzit rapid (Schneider și colab., 1985; Zentler-Munro, 1987).

Pancreatitele cronice etilice cu gastrită cronică etilică și hipoclorhidrie necesită administrarea de preparate neprotejate, în timp ce cele cu conservarea chimismului gastric reclamă administrarea de preparate enterosolubile. În cazul necesității unor doze mari pentru combaterea steatoreei, se preferă microsferele enterosolubile. Subiecții care necesită doze foarte mari ca și bolnavii cu fibroză chistică pancreatică beneficiază de asocierea cimetidinei.

Se optează, în general, pentru tratamentul cel mai simplu și mai ieftin.

În prezența unei pancreatopatii cu insuficiență exocrină pancreatică se începe tratamentul cu preparate neprotejate sau enterosolubile care să asigure minimum 20.000 UI lipază/masă, crescînd apoi dozajul pînă ce scaunele își pierd aspectul steatoreic (Zentler-Munro și Northfield, 1987). În general, nu este necesară o creștere a dozei de mai mult de 40.000 UI lipază/masă (Zentler-Munro și colab., 1985).

Prezența steatoreei la pacienții care utilizează preparate neprotejate sugerează inactivarea enzimelor în mediul gastric acid și impune trecerea la un preparat enterosolubil, iar la cei care utilizează preparate enterosolubile sugerează disoluția insuficientă și face necesară comutarea pe microsfere enterosolubile. Dacă în condițiile administrării de microsfere enterosolubile în cantități suficiente persistă o steatoree semnificativă aceasta indică un control insuficient al pH-ului duodenal care împiedică disoluția microsferelor și determină precipitarea acizilor biliari, impunînd asocierea blocanților de receptori H_2 (cimetidină 400 mg, de 3 ori

Scanned with OKEN Scanner

pe zi, cu 30 minute înainte de mese). Dacă steatoreea persistă și la acest regim terapeutic se poate crește doza de cimetidină și se indică excluderea coexistenței unei alte cauze, a malabsorbției lipidice. Se propune un algoritm al tratamentului enzimatic în pancreatita cronică (Fig. 48).

Controlul eficienței tratamentului. Din punct de vedere clinic, un tratament eficient se însoțește de creșterea ponderală, dispariția tulburărilor de tranzit, a aspectului steatoreic al scaunului, reducerea sau abolirea creatoreei și steatoreei.

Determinarea steatoreei chimice și a coeficientului de absorbție lipidică sînt indicii cei mai utili pentru monitorizarea tratamentului (fig. 49). Datorită dificultăților tehnice ale determinării excreției lipidice fecale s-a încercat introducerea, pentru monitorizarea tratamentului, a altor teste: testul PABA (Hubbard și colab., 1984), pancreolauryl, testele expiratorii, determinarea postprandială a lipidelor serice sau a concentrației chilomicronilor (Zentler-Munro și Northfield, 1987) fără a se ajunge la o standardizare a metodologiilor.

Absența răspunsului se poate datori diagnosticului eronat (steatoree de cauză extrapancreatică), asocierii altor cauze generatoare de steatoree nediagnosticată și netratată (enteropatie glutenică, sindromul intestinului subțire

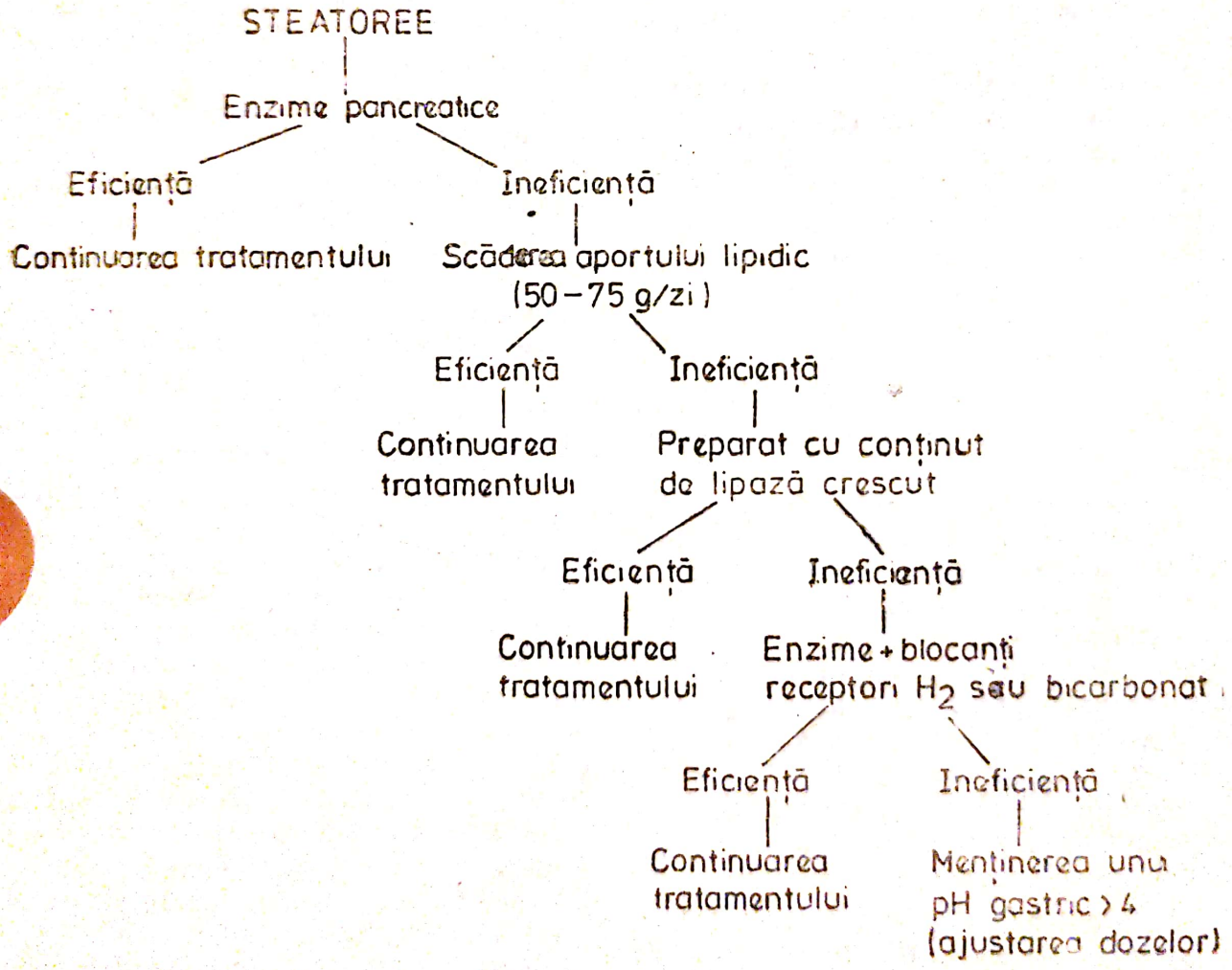


Fig. 48. Algoritmul tratamentului insuficienței exocrine pancreatice (după E. P. DiMagno și J. E. Clain, 1986)

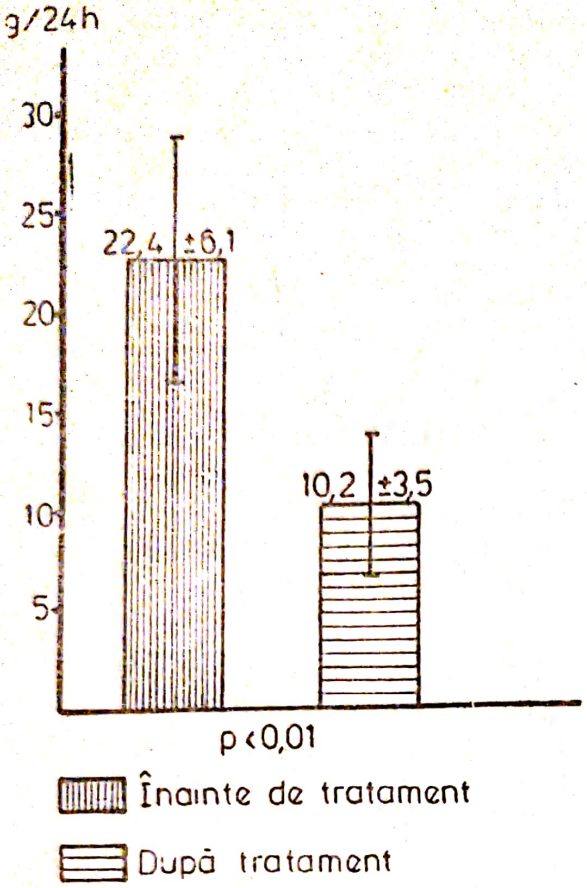


Fig. 49. Efectul tratamentului enzimatic asupra steatoreei

contaminat), complianței slabe, nerespectării ritmului și a dozelor, utilizării de preparate care și-au pierdut activitatea enzimatică, inactivării enzimelor de către mediul gastric acid (Lankisch, 1987).

Contraindicații. Efecte secundare. Practic nu există contraindicații ale administrării enzimelor pancreatice. Preparatele enzimatice care conțin cantități relativ mari de nucleotide purinice pot determina o hiperuricemie și hiperuricozurie, dependentă de doză, mai ales la pacienții cu fibroză chistică (Sapleton și colab., 1976). Preparatele pancreatice pot determina, de asemenea, malabsorbția folaților, prin formarea de complexe insolubile ale extractelor pancreatice cu acidul folic (Russel și colab., 1980). Pot apare, rareori, reacții de hipersensibilitate de tip imediat la extractele pancreatice porcine, mai ales la subiecții cu fibroză chistică (Dolan și Meyers, 1974).

XI.2.2.2. STIMULAREA SECREȚIEI EXOCRINE ȘI A REGENERĂRII PANCREATICE

În cazurile în care există o componentă de insuficiență exocrină pancreatică funcțională, prin aclorhidrie, tratamentul substitutiv cu acid clorhidric ameliorează funcția pancreatică (Fodor și colab., 1961 1962), prin stimularea eliberării hormonilor duodenali. Administrarea de CCK-8 cu efect trofic pancreatic și stimulant al secreției enzimatice ameliorează capacitatea secretorie și influențează favorabil manifestările clinice (Pap și colab., 1981).

Un efect stimulant asupra secreției exocrine pancreatice o au apele minerale alcaline, bicarbonatate și calcice (Sîngiorz, Slănic Moldova, Căciulata).

Teoretic, hormonii anabolizanți (Buligescu, 1975) și posibil acidul aspartic, cu proprietăți citotrofice cunoscute, pot avea un rol favorizant asupra regenerării pancreatice (Fodor și colab., 1978).

XI.2.2.3. DISOLUȚIA CALCULILOR PANCREATICI

Influențarea componenței obstructive, prin disoluția calculilor, ameliorează insuficiența exocrină pancreatică. Agenții utilizați pentru disoluție cresc solubilitatea carbonatului de calciu, care constituie principalul constituent al calculilor. Rezultate favorabile au fost comunicate prin administrarea orală de citrat (Sahel și Sarles, 1981). Cercetări mai recente, pe modele experimentale, precum și la om, au evidențiat rezultate bune prin utilizarea orală a *dimetadionei* sau a precursorului său *trimeta-*

diona în doze de 0,9—1,5 g/zi (Noda și colab., 1984, 1987).

În prezent există posibilitatea litotripsiei extracorporeale a calculilor canalari (Sauerbruch și colab., 1989).

XI.2.2.4. TRATAMENTUL CHIRURGICAL DECOMPRESIV

În pancreatita cronică obstructivă, suprimarea obstacolului favorizează regresiunea leziunilor morfologice și recuperarea funcțională. În celelalte forme de pancreatite, intervențiile de drenaj pot favoriza o recuperare parțială (vezi tratamentul simptomatic).

XI.2.3. TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI ENDOCRINE PANCREATICE

Se suprapune cu tratamentul uzual al diabetului zaharat. Antidiabeticele orale nu controlează, în general, evoluția diabetului „pancreatopriv", iar după pancreatectomie, ele sînt ineficiente. Diabetul pancreatopriv este insulinodependent, iar dozele de insulină sînt relativ reduse. Tendința la acidocetoză este nesemnificativă, problema principală fiind reprezentată de tendința la reacții hipoglicemice.

După pancreatectomia totală, controlul diabetului este și mai dificil datorită tendinței la hipoglicemie, explicată prin excluderea sursei pancreatice de glucagon. În această situație, tratamentul nu va tinde la restabilirea unui status normoglicemic, avînd în vedere și tendința redusă de complicații vasculare a diabetului pancreatopriv (Creutzfeldt și Perings, 1972). Cerințele de insulină nu depășesc 20—30 U/24 h, repartizate în 2—3 doze (Lankisch și Creutzfeldt, 1974).

Pentru prevenirea dezvoltării diabetului zaharat după pancreatectomie subtotală sau totală, se preconizează autotransplantul de celule insulare (Cameron și colab., 1981) sau autotransplantul unor segmente de pancreas vascularizate și denervate (Tosatti și colab., 1980).

XI.3. TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

XI.3.1. CORECȚIA MALABSORBȚIEI VITAMINICE

Pancreatitele care evoluează cu malabsorbție lipidică ce depășește 20 g 24 h se asociază uzual cu malabsorbția vitaminelor liposolubile. Deficitul de vitamine liposolubile se înregistrează chiar la subiecții cu tratament corect al insuficienței exocrine pancreatice (Dutta și colab., 1982). La 40% dintre subiecții cu pancreatită cronică este prezentă malabsorbția vitaminei B_{12}.

Tratamentul simptomatic trebuie să corecteze deficitele vitaminice identificate.

XI.3.2. TRATAMENTUL DURERII

Analgezicele. Cele mai multe cazuri, cel puțin în stadiile inițiale, răspund favorabil la măsurile de ordin general (excluderea alcoolului, fracționarea aportului alimentar) și la administrarea de analgezice uzuale: aspirină, paracetamol. În cazuri cu dureri necontrolate prin aceste măsuri se administrează analgezice mai puternice (pentazocină) sau chiar opiacee (Worning, 1984).

Scăderea secreției pancreatice. Se poate realiza prin administrarea de antiacide, blocanți ai receptorilor H_2 sau anticolinergice. Eficiența cimetidi-

Scanned with OKEN Scanner

nei, afirmată în unele studii deschise (Mills și colab., 1983), este îndoielnică și pune problema asocierii unui ulcer.

Tratamentul substitutiv enzimatic. Se presupune că o creștere a concentrației de tripsină în conținutul intestinului subțire proximal scade, printr-un mecanism feed-back, secreția exocrină pancreatică diminuînd presiunea și distensia canalară, generatoare de dureri. Cercetări ulterioare au pus însă sub semnul întrebării eficiența tratamentului substitutiv în influențarea durerii (Worning și colab., 1984).

Blocajul plexului celiac se realizează pe cale percutană sub control radiologic prin injectare de alcool. Eficiența este bună (Haber și colab., 1979), dar nu se întinde pe o perioadă mai lungă de 3—6 luni.

Drenajul endoscopic al precipitatelor proteice se realizează prin canularea ductului pancreatic și administrarea de secretină pentru a realiza un debit canalar crescut. Procedeul poate fi repetat la intervale de aproximativ 3 luni, cu efect bun asupra durerii (Harada și colab., 1982).

Obstrucția canalului pancreatic apelează fie la tehnici chirurgicale de ligatură (Hudson și colab., 1977), fie la instilarea endoscopică de gel de cianoacrilat (Little și colab., 1979) sau de soluții alcoolice de aminoacizi — prolamină (Land și Weitz, 1979).

Tratamentul chirurgical se adresează, în general, durerii și apelează la două procedee majore: ameliorarea drenajului sistemului canalar și rezecția pancreatică.

Procedurile de drenaj (decompresive) cuprind, în ordinea crescîndă a eficienței: sfincteroplastia transduodenală, pancreaticojejunostomia caudală (procedeul Du Val) sau pancreaticojejunostomia longitudinală, cu extracția concomitentă a calculilor (procedeul Puestow). Procedeele de drenaj sînt preferabile rezecției, mai bine tolerate, simple și conservă țesutul pancreatic și funcția restantă (Warshaw, 1986). Pentru a fi efectuat, drenajul necesită prezența unei dilatări a Wirsungului de minimum 7 mm.

Rezecțiile se practică în absența dilatării canalului pancreatic principal. Procedeele utilizate depind de extensia procesului morfologic: rezecție limitată distală 40—80%, pancreatectomie distală radicală 80—95%, cu conservarea unui bont pancreatic atașat de duoden, pancreatectomia proximală în procesele cefalice (pancreatoduodenectomia Whipple) și, mult mai rar, pancreatectomia totală (Frey și colab., 1976). O rezecție de peste 50%, la subiecți cu pancreatită cronică, majorează gradul insuficienței exocrine pancreatice și crește riscul dezvoltării diabetului zaharat, iar de 95% se însoțește, în 75% din cazuri, de diabet zaharat (cu necesități de insulină și impune instituirea tratamentului substitutiv enzimatic (Frey și colab., 1976).

XI.4. TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR

Pseudochistul pancreatic se rezolvă prin excizie (localizări caudale), drenaj intern (chistogastrostomie, chistoduodenostomie sau chistojejunostomie, în funcție de localizare) sau drenaj extern (la bolnavi în stare critică, pseudochiste infectate sau cu peretele imatur). Se impune drenarea promptă a pseudochistelor care cresc rapid, se află sub tensiune sau evoluează cu simptome dureroase continue (Anderson și Stroud, 1981). Aspirația percutană sub ghidaj ecografic sau CT constituie o alternativă a drenajului chirurgical (Smith și colab., 1979).

Obstrucția căii biliare principale impune efectuarea derivației biliodigestive și eventual drenajul pseudochistului dacă este prezent concomitent. În pancreatita cronică obstructivă s-a propus

Scanned with OKEN Scanner

să se efectueze concomitent o triplă procedură de drenaj: pancreatojejunostomie, coledocojejunostomie și gastrojejunostomie (Mercadier și colab., 1973), sugestie care însă nu este unanim acceptată (Bradley, 1986).

Complicațiile hemoragice impun efectuarea de urgență a angiografiei pentru identificarea sursei de sîngerare. În sîngerările arteriale, se practică embolizarea, care oprește hemoragia sau permite cîștigarea timpului necesar pentru reechilibrarea volemică a pacientului. Hemoragiile digestive superioare prin hipertensiune portală beneficiază de măsuri terapeutice bine codificate.

Tratamentul serozitelor enzimatice. Tratamentul conservativ vizează obținerea cicatrizării breșei pancreatice și constă în aspirație nazogastrică, suprimarea alimentației orale, inhibarea secreției pancreatice, prin administrarea de anticolinergice și inhibitori ai anhidrazei carbonice, și alimentație parenterală. Drenajul lichidului ascitic favorizează apoziția structurilor intraabdominale la nivelul sediului fistulizării reducînd ritmul colectării (Maule și Reber, 1986). Pleurezia enzimatică răspunde mai bine la tratamentul conservativ (Adloff și colab., 1987). Uneori, după puncții evacuatorii repetate, se produce o pahipleurită, care impune o intervenție de decorticare (White și colab., 1967).

Dacă după 2—3 săptămîni de tratament conservativ nu se obține răspunsul scontat, se indică intervenția chirurgicală, precedată de CPRE sau pancreatografie intraoperatorie. În cazul prezenței unui pseudochist se practică drenajul intern, iar dacă nu se poate localiza sediul scurgerii enzimatice se efectuează drenajul lojii pancreatice, care comportă însă riscul unei fistule sau a recidivei.

Scanned with OKEN Scanner

XII. PROFILAXIE

Profilaxia reprezintă o componentă strategică esențială în tratamentul pancreatitelor cronice fiind justificată de evoluția lent progresivă a bolii cu urmări invalidante dintre cele mai grave, în perioada activ-productivă a vieții. Aplicarea judicioasă a măsurilor profilactice presupune cunoașterea și identificarea tuturor factorilor de risc, condiționarea bolii fiind plurietiologică. Trebuie subliniat faptul că aceiași factori au pondere diferită în diferite etape de dezvoltare a bolii: pot iniția pancreatita, favoriza agravarea, declanșa recidivele sau induce complicațiile.

Profilaxia primară este dezideratul esențial, care vizează corectarea și combaterea factorilor de risc. Deoarece etilismul reprezintă cauza majoră a pancreatitei cronice se impun măsuri ferme medico-sociale de prevenire și combatere a consumului de alcool. Programul se referă la identificarea grupelor populaționale cu risc crescut, difuzarea cunoștințelor privind noțiunea nocivă a alcoolului și recomandarea evitării consumului abuziv. Obișnuința sau dependența odată instalate impun măsuri de dezalcoolizare. Concomitent este necesară prevenirea carențelor alimentare, precum și reechilibrarea energetică, vitaminică, proteinică și minerală.

Afecțiunile biliare cresc considerabil frecvența episoadelor recurențiale. Măsurile profilactice vizează detectarea biliopatiilor (litiazice sau alitiazice) și instituirea tratamentului corect medical sau chirurgical.

Măsuri corective specifice vizează și ceilalți factori etiologici condiționali sau de risc: hiperlipemia, hiperparatiroidismul, boli care produc obstrucția sistemului de drenaj pancreatic etc.

Profilaxia secundară cuprinde măsurile curative propriu-zise pentru prevenirea agravării bolii sau instalării complicațiilor. Se realizează prin diagnosticarea în timp util a pancreatitelor și prevenirea și stingerea recurențelor. Identificarea pancreatitelor presupune o conduită activă prin screening imagistic (în principal ecografic) sau biologic la grupele de risc, urmată de adoptarea măsurilor terapeutice adecvate.

Prevenirea recurențelor se realizează prin identificarea și suprimarea cauzei (abuzul de alcool, cauze biliare, metabolice, endocrine). Stingerea recurențelor presupune adoptarea unor măsuri terapeutice complexe, adesea superpozabile cu cele din pancreatita acută.

Profilaxia terțiară include măsurile de identificare a complicațiilor și insti-

Scanned with OKEN Scanner

tuirea terapiei adecvate. Se asociază planul de recuperare al sechelelor și a invalidității postoperatorii.

Dezvoltarea cunoștințelor privitoare la etiopatogeneza pancreatitelor cronice a impus orientarea tratamentului spre latura profilactică, preventivă. Deziderațul fundamental este cooperarea tuturor factorilor biosociali și populaționali pentru realizarea planului profilactic complex alături de terapia corectivă propriu-zisă.

Scanned with OKEN Scanner

BOLI EREDITARE ŞI CONGENITALE ALE PANCREASULUI

Scanned with OKEN Scanner

I. ANOMALII CONGENITALE

I.1. AGENEZIA ŞI HIPOPLAZIA PANCREASULUI

Agenezia este o condiţie rară, izolată sau însoţind alte anomalii, incompatibile cu supravieţuirea copilului. Puţin frecvente sînt şi ageneziile parţiale (absenţa capului, corpului sau corpului şi cozii pancreasului) şi hipoplazia. O formă particulară de hipoplazie o constituie pseudohipertrofia lipomatoasă cu insuficienţă exocrină severă (Beresford şi Owen, 1957).

I.2. PANCREASUL ABERANT (ectopic sau heterotopic)

Se defineşte prin prezenţa uneia sau mai multor insule de ţesut pancreatic situat în afara limitelor anatomice ale organului şi fără relaţii de vascularizaţie, inervaţie sau continuitate cu sistemul canalar al pancreasului.

Frecvenţa necroptică este cuprinsă între 0,55—15% (Feldman şi Weinberg, 1952). Distribuţia ţesutului ectopic este foarte variată, atît la nivelul organelor abdominale (stomac, duoden, jejun, intestin subţire distal, colon, apendice, diverticul Meckel, epiploon, ficat, vezică biliară), cît şi extraabdominal (chist bronhogen, sechestraţie pulmonară) (Newman şi Lebenthal, 1986).

Condiţia poate fi asimptomatică sau este relevată de o complicaţie: simptome dispeptice, asemănătoare cu boala ulceroasă, hemoragie digestivă superioară, ocluzie intestinală, obstrucţie biliară, degenerare neoplazică.

Diagnosticul este suspectat de examenul radiologic, care evidenţiază o imagine tumorală ombilicată, sau de endoscopia digestivă. Dacă descoperirea este incidentală nu se ia atitudine terapeutică chirurgicală, cu excepţia cazului în care descoperirea este intraoperatorie (Dolan şi colab., 1974).

I.3. PANCREASUL ANULAR

Reprezintă cea mai frecventă anomalie congenitală a pancreasului, datorită unei tulburări în dezvoltarea embrionară a porţiunii ventrale a organului. Aspectul de pancreas anular „adevărat" reprezintă una dintre variante, încercuind şi determinînd obstrucţia porţiunii a 2-a a duodenului supravateriană (Ravitsch, 1975). Se poate asocia şi cu alte anomalii de dezvoltare. Poate fi o descoperire întîmplătoare la autopsie sau în timpul laparotomiei sau poate determina manifestări de obstrucţie duodenală (Bonardi şi Willard, 1974). Tratamentul este chirurgical, constînd în efectuarea unui by-pass.

I.4. PANCREASUL „DIVISUM"

Este o anomalie congenitală evidenţiată la 5—14% dintre necropsii (Hand, 1983) şi la 0,3—7% dintre CPRE (Satterfield şi colab., 1988). Este rezultatul lipsei de fuziune a pancreasului dorsal şi ventral embrionar. Aceasta determină existenţa a două segmente pancrea-

Scanned with OKEN Scanner

tice independente, cu două sisteme ductale separate. În această situație, drenajul pancreasului dorsal, mai voluminos, se face prin ductul Santorini și papila accesorie.

Importanța clinică a acestei anomalii congenitale constă în favorizarea dezvoltării pancreatitei obstructive (Cotton, 1980; Marshall și Eckhauser, 1985), probabil datorită tulburării de drenaj a sucului pancreatic prin papila accesorie.

Manifestările revelatorii clinice sînt cele ale pancreatitei, cu modificările biologice corespunzătoare. Diagnosticul este stabilit prin CPRE, iar tratamentul constă în sfincterotomia endoscopică a papilei accesorii sau sfincteroplastia transduodenală (Satterfield și colab., 1988).

Scanned with OKEN Scanner

II. FIBROZA CHISTICĂ

Fibroza chistică (F.C.), cea mai comună boală genetică letală la populația de rasă albă, se caracterizează prin secreție exocrină anormală, care generează insuficiență pancreatică, boală pulmonară cronică și concentrații crescute de sodiu și clor în sudoare. Progresele diagnostice și terapeutice au dus la creșterea progresivă a duratei de viață a acestor bolnavi, transformînd F.C. dintr-o boală a copilului într-o boală a copilului și adultului, interesînd în egală măsură pe medicul pediatru și pe internist.

Boala devine o entitate clinică bine definită prin studiile lui Fanconi, Uchlinger și Knauer (1936) și își dobîndește autonomia anatomică în 1938, mulțumită lui Dorothy Anderson. În 1944, Farber descrie caracterul vîscos al mucusului, denumind boala mucoviscidoză și în 1947, di Sant Agnese constată cantități crescute de sodiu și clor în sudoarea acestor bolnavi. Întrucît leziunile nu sînt exclusiv pancreatice, iar anomaliile metabolice nu se limitează la caracterul vîscos al mucusului, în prezent se preferă denumirea de fibroză chistică.

Epidemiologie

F.C. a fost descrisă îndeosebi la populația de origine caucaziană, fiind răspîndită în Europa, America, Australia, Noua Zeelandă și Africa de Sud. Incidența sa variază între 1/620 — la descendenții olandezi din Africa de Sud — și 1/15.000 în Italia, cu o medie de 1/2.000 nou-născuți vii (Wood, 1976). Rezultatele depistării prin screening neonatal pledează însă pentru o frecvență reală mai mare a bolii, de 1/1.500. Incidența heterozigoților se apreciază la 1/20. Incidența bolii la alte rase este redusă 1/17.000 la rasele negroide și 1/100.000 la rasele mongoloide.

Cele două sexe sînt afectate în mod sensibil egal.

Genetică

F.C. este o boală genetică de metabolism, care se transmite prin mecanism autosomal recesiv. Cercetări recente de genetică au permis, inițial, localizarea genei F.C. în partea mijlocie a brațului lung al cromosomului VII., în regiunea proximală a benzii C_{21} (Tsui și colab., 1987), flancată fiind de doi markeri genetici — protooncogenul „met" și p.j. 3.11., strîns legați de locusul genei — descoperire cu aplicabilitate imediată în profilaxia bolii. Doi ani mai tîrziu, Tsui descoperă gena însăși, o genă mare, avînd peste 250 Kb de ADN genomic și care se deosebește de cea normală prin deleția a 3 perechi de baze nucleotidice (Scambler 1989).

Morfopatologie

Spectrul modificărilor morfologice în F.C. este larg, interesînd țesuturi derivate din fiecare strat germinativ și fiind prezente în aproape fiecare organ al corpului.

La naștere, se înregistrează hipotrofie și o serie de anomalii congenitale.

Modificările morfologice caracteristice interesează glandele exocrine și sînt de două tipuri: a) concrețiuni eozino-

Scanned with OKEN Scanner

file prin precipitarea secreţiilor glandulare (preponderent în pancreas) şi b) glande cu caracter hipersecretant, cu distensie canaliculară (preponderent în arborele respirator).

Pancreasul prezintă leziuni variabile, în funcţie de severitatea bolii şi de vîrsta pacientului. Examenul microscopic evidenţiază la cazurile cu evoluţie lungă — un pancreas mic, de consistenţă crescută, cu multiple chiste şi un conţinut mare de grăsimi; canaliculele sînt obstruate prin secreţii şi resturi celulare cu stenoza şi obstrucţia ocazională şi a canalelor pancreatice mari (Lebenthal, 1987).

Examenul histologic relevă leziuni focale, neuniform distribuite, realizînd patru grade: gradul I concreţiuni eozinofile intraluminale; gradul II atrofie exocrină, fibroză intra şi interlobulară, microchiste, dilatare canaliculară; gradul III atrofie acinară şi liposcleroză; gradul IV pierdere totală a celulelor acinare, treptat înlocuite prin ţesut fibros, obliterare canaliculară. Toate tipurile lezionale pot coexista la un acelaşi bolnav. Evoluţia în timp a modificărilor histopatologice este următoarea: obstrucţie canaliculară prin concreţiuni eozinofile, rupere de acini cu eliberare de enzime proteolitice şi autodigestia pancreasului, înlocuirea acinilor lezaţi cu chiste mici, ţesut fibros şi grăsimi; insulele Langerhans sînt ultimele compromise. (Oppenheiner 1975).

Dintre glndele salivare, sînt afectate cele submandibulare şi sublinguale, care prezintă acini dilataţi prin acumularea secreţiilor şi infiltraţia cu celule rotunde (Anderson, 1976)

Tractul gastrointestinal este tapetat cu un mucus dens, aderent. Celulele calciforme sînt dilatate, criptele au un conţinut vîscos. Se menţionează uneori prezenţa ulcerului peptic.

Ficatul prezintă: zone de fibroză şi pericolangită, trombi biliari, infiltraţie grasă (Craig, 1957), extinderea şi gravitatea leziunilor fiind dependentă de vechimea bolii. În unele cazuri, se realizează un tip distinct de ciroză biliară multinodulară cu fibroză difuză, proliferare de canalicule şi reacţie fibroblastică (Anderson, 1976).

Arborele biliar este interesat la 25—33% dintre bolnavi, prin: obstrucţia sau atrofia canalului cistic, microcolecist, atrofia sau fibroza colecistului, litiază biliară.

Aparatul respirator este normal la naştere. Primele leziuni apar la nou-născut şi constau în hipertrofia şi hiperplazia glandelor bronşice submucoase şi în metaplazia calciformă a epiteliului bronşic (Oppenheiner, 1968.) Concomitent cu distrucţia progresivă a parenchimului pulmonar, se constituie emfizemul şi bronşiectazia difuză, cu fibroză peribronşică extensivă.

Sînt prezente, de asemenea, modificări la nivelul aparatului genitourinar şi a sistemului nervos.

Patogeneză

Singura teorie asupra patogenezei care a rezistat timpului este cea formulată în 1944 de Farber, bazată pe caracterul vîscos al secreţiei mucoase ca anomalie generalizată, care explică o mare parte din particularităţile bolii: dilatarea glandelor mucoase, transformarea chistică a acinilor pancreatici şi incapacitatea stratului muco-ciliar de a îndepărta bacteriile din plămîni.

Majoritatea ipotezelor patogenetice existente se referă însă numai la manifestări izolate din fibroza chistică.

Ipoteza, verificată experimental, a factorului inhibitor al transportului glucozo-dependent al sodiului la nivelul canalelor glandelor sudoripare (Mangos, 1968) explică existenţa unei concentraţii crescute de sodiu în sudoarea acestor bolnavi.

Ipoteza glicoproteinelor explică vîscozitatea excesivă a mucusului printr-o

Scanned with OKEN Scanner

anomalie a acestora: conținut crescut în fucoză comparativ cu cel în acid sialic; conținut crescut în glucide sulfatate, atribuit fie deficitului de vitamină A, fie stimulării beta-adrenergice; deficit de arginin — esterază, cu repercusiuni în metabolismul glicoproteinelor (Rao, 1975) sau exces de glicoproteine, secundar hiperplaziei caliciforme.

Ipoteza factorului dischinetic ciliar, responsabil de lipsa de coordonare a mișcării cililor, cu caracter primar sau secundar producerii de mucus anormal, are valoare exclusiv pentru arborele respirator (Werkom, 1987)

Anomalia mecanismului de transport al calciului, care postulează alterarea rolului reglator al acestuia la nivel celular este susținută de numeroase argumente. Rupp (1986) propune o ipoteză tentantă, după care defectul fundamental în F. C. ar fi o anomalie a calmodulinei — activator al transportului calciului și a numeroase enzime — anomalie responsabilă de creșterea concentrației intracelulare de calciu care va determina atît precipitarea glicoproteinelor și deci creșterea vîscozității mucusului, cît și alterarea activității secretorii a glandelor sudoripare; pentru secreția de clor, acest efect este evident, dată fiind dependența transportului său, mediat c-AMP de fosfodiesterază și adenilciclază, ambele enzime modulate de calmodulină.

Disfuncția sistemului nervos autonom, argumentată prin anomalia răspunsului la stimulare beta-, alfa-adrenergică și colinergică (Davis, 1980) nu a fost confirmată la toți bolnavii.

Ipoteza anomaliei transportului anionilor. În baza secreției reduse de bicarbonat la toți bolnavii cu F.C., anomalia pancreasului în secreția acestui anion a fost considerată ca deficit primar, corelat cu gena mutantă (Gaskin, 1982). Ipoteza explică scăderea consecutivă a secreției de apă, creșterea concentrației de proteine, precipitarea acestora și obstrucția canaliculară (Koppelman și colab., 1985).

Studii din ultimii 8 ani relevă o anomalie a transportului clorului la nivelul epiteliului respirator (secreție crescută printr-un defect intrinsec sau defect de reglare a canalelor pentru clor din membrana apicală) și al canalelor glandelor sudoripare (absorbție redusă) (Knowles, 1981; Welsh și colab. 1988). Van Woerkom (1987) consideră că această anomalie este secundară creșterii concentrației de calciu intracelular. Cole (1986) dovedește anomalia transportului sulfaților.

Ipoteza prostaglandinelor presupune că alterarea metabolismului prostaglandinei E_2 (PGE_2) este responsabilă de anomalia glicoproteinelor și că atît permeabilitatea membranei celulare pentru clor și bicarbonat, cît și secreția de apă în glandele exocrine sînt dependente de glicoproteine și deci alterate.

White (1985) propune ipoteza deficitului unui receptor specific-asemănător cu cel pentru LDL sau pentru insulină — sau a unei enzime transmembranare, responsabilă de anomalia de transport a clorului, codificate de gena mutantă. Recenta descoperire în domeniul geneticii confirmă această ipoteză. S-a arătat că la subiecții sănătoși gena codifică o proteină formată din 1480 aminoacizi implicată în transportul transmembranar al clorului și posibil și al altor substanțe, fie direct, ca răspuns la stimuli intracelulari cum ar fi creșterea concentrației de AMP și activitatea proteinchinazei fie prin reglarea activității unei alte proteine — transportor. La bolnavii cu fibroză chistică, gena mutantă — cu deleția menționată — determină sinteza unei proteine, diferite de cea normală prin absența unui rezidiu de fenilalanină, anomalie structurală care va avea ca și consecință alterarea permeabilității membranei celulare apicale pentru clor și posibil și pentru alte substanțe (Scambler, 1989)

Scanned with OKEN Scanner

Tablou clinic

Simptomatologia este dominată de simptomele digestive, respiratorii și carențiale.

Simptomele digestive includ manifestări pancreatice, intestinale și hepatobiliare.

Manifestări pancreatice. Insuficiența pancreatică exocrină, manifestare cardinală a F.C., este prezentă la 85—90% dintre bolnavi, pînă la 95% la pacienții mai vîrstnici (Mitchell și colab., 1976). Semnele clinice apar numai la o deteriorare a peste 90% din capacitatea funcțională a pancreasului. Maldigestia cu malabsorbția secundară se traduce prin scaune frecvente, voluminoase, fetide, conținînd picături de grăsimi. Abdomenul este mărit în volum, apetitul este variabil.

Pancreatita recurentă, semnalată la bolnavi fără semne clinice de insuficiență pancreatică, se corelează cu consumul de grăsimi, alcool, tetraciclină (Schwachman, 1975).

Manifestări intestinale. Ileusul meconial este cea mai precoce manifestare a bolii, la 10—15% dintre sugarii cu F.C. (Anderson, 1981). În mod normal, meconiul se elimină la 12—14— sau 48 ore la 69%, 94% și, respectiv, la 100% nou-născuți. Vîscozitatea crescută, secundară compoziției sale anormale în F.C., întîrzie eliminarea, ducînd la instalarea unui sindrom de obstrucție intestinală, de obicei, în ileonul distal.

Echivalența de ileus meconial sau sindromul de obstrucție intestinală distală apare la 10—15% bolnavi — în special la cei cu antecedente de ileus meconial — și constă într-un sindrom de obstrucție al intestinului subțire distal, instalat după perioada perinatală. Poate apare sub formă acută sau cronică.

Prolapsul rectal este prezent la 22,6% cazuri, invaginația intestinală — la 1% bolnavi între 4—16 ani (Holschaw, 1971).

Manifestări hepatobiliare. Icterul colestatic cu evoluție prelungită poate constitui prima manifestare clinică a bolii la sugar. La 12% adolescenți cu F.C., se comunică prezența litiazei biliare cu calculi de colesterol, de obicei asimptomatică (Zentler-Munro, 1987). Hepatopatia este semnalată cu o incidență variabilă, în funcție de metoda de depistare și de vîrsta bolnavilor. Astfel, hepatomegalia este constatată la 2,2 pînă la 15% la bolnavi de peste 17 ani. Ciroza hepatică deține o incidență de 4%, 5% sau 14,3%, pe diferite loturi, 39% bolnavi prezintă steatoză hepatică. Suferința hepatică este de obicei asimptomatică; în prezența cirozei, apar semnele de hipertensiune portală și sindromul hemoragipar.

Alte manifestări digestve includ: esofagita de reflux, ulcerul duodenal, stenoza duodenală, pneumatoza coli. Se pot asocia: boala lui Crohn, adenocarcinom pancreatic, biliar sau ileal.

Boala pulmonară cronică. Se manifestă clinic din primul an de viață la 76,5% cazuri (Feigelson, 1975). Primul simptom este tusea seacă, apoi productivă, cu exacerbare nocturnă, care apare izolat sau în contextul unor infecții respiratorii recidivante. În timp, se instalează: polipneea, dispneea, reducerea capacității de efort. După constituirea bronșiectaziei, evoluția spre cord-pulmonar cronic, insuficiență respiratorie și exitus este rapidă. Atelectazia, hemoptizia, pneumotoracele sînt cele mai frecvente complicații pulmonare (Wood, 1976). Se asociază: pansinuzită cronică și polipi nazali.

Sindromul carențial este prezent în grad variabil la toți bolnavii și include: deficit ponderal și statural, pubertate întîrziată, amenoree primară sau secundară. În unele cazuri, apar pe plan clinic consecințele defici-

Scanned with OKEN Scanner

tului de vitamine liposolubile, a unor minerale și oligoelemente.

Manifestări endocrine. Diabetul zaharat înregistrează o frecvență de 1—2% la copil și pînă la 13% la bolnavii în vîrstă de peste 25 ani (Park, 1981).

Manifestări genito urinare. La bărbați, constau în sterilitate la 97—98% cazuri, hernii inghinale, hidrocel sau criptorhidrie, la 4—15% bolnavi. Femeile prezintă menarha întîrziată, amenoree secundară; fertilitatea este deobicei păstrată.

Manifestări din partea glandelor sudoripare apar numai în condiții de căldură excesivă, conducînd la deshidratare acută cu hiponatremie, hiperpotasemie, alcaloză. Hipotensiunea moderată a acestor bolnavi se corelează de asemenea cu pierderile cronice de clorură de sodiu în sudoare.

Aspectele sociale ale bolii devin tot mai importante o dată cu creșterea duratei de viață a bolnavilor, incluzînd problemele date de încadrarea în muncă, mariaj, spitalizări repetate. Gibson (1970) și Burton (1973) menționează, la adolescenții cu F.C., anxietate, lipsă de securitate, izolare, introvertire, resentiment față de boală, tendințe agresive față de membrii familiei, neglijarea tratamentului zilnic, manifestări care impun mult tact în abordarea medicală a acestor pacienți.

Patogeneza simptomelor

Simptomele digestive. Diareea cronică cu steatoree este rezultatul insuficienței pancreatice exocrine grave. Malabsorbția lipidelor, secundară maldigestiei, se situează pe prim plan, bolnavii cu F.C. putînd pierde pînă la 80% din lipidele ingerate. La realizarea sa concură: deficitul de lipază, colipază și fosfolipază; eventuala activitate lipazică reziduală este abolită în duoden în prezența pH-ului scăzut condiționat de debitul secretor gastric acid crescut al bolnavilor cu F.C., (Cox, 1980); concentrația redusă de acizi biliari cu împiedicarea formării micelilor. Scăderea concentrației acizilor biliari se explică prin pierderile fecale mari (24—57 mg/kgc/zi), datorite legării de bacterii și rezidii alimentare și prin malabsorbție în ileon și prin preponderența formelor glicinconjugate printre acizii biliari nou sintetizați; aceștia, spre deosebire de tauroconjugați, precipită mai ușor la pH-ul duodenal scăzut, ceea ce le reduce eficiența. Cu formarea micelilor, interferează și concentrația crescută de albumină în secreția pancreatică, secundară secreției hidrice reduse.

Maldigestia și malabsorbția proteinelor, prin deficit de proteaze pancreatice, și a amidonului, prin deficit de amilază pancreatică dețin o importanță secundară. Mecanismele compensatorii — intervenția lipazei linguale, a amilazei salivare și a proteazelor și maltazelor intestinale — sînt ineficiente.

Ileusul meconial este consecința vîscozității crescute a meconiului, condiționată de compoziția anormală a acestuia la bolnavii cu F.C. (Lebenthal, 1987).

Echivalența de ileus meconial nu este complet explicată patogenetic. Se acceptă intervenția următorilor factori: formarea unui chim concentrat în proteine și lipide nedigerate, secundar deficitului enzimatic și secreției hidrice reduse a sucului pancreatic; caracterul vîscos al mucusului care tapetează mucoasa intestinală, împiedicînd secreția de apă în lumen și pasajul chimului, și prelungirea tranzitului intestinal ca răspuns la eliberarea de enteroglucagon și neurotensină, consecutiv stimulării prin conținutul ileal bogat în lipide (Spiller și colab., 1986)).

Acești factori patogenetici concură la realizarea invaginației intestinale. Prolapsul rectal se corelează cu eliminarea frecventă de scaune voluminoase,

Scanned with OKEN Scanner

hipotrofia musculară și presiunea abdominală crescută datorită tusei cronice. Pancreatita recurentă este consecința autodigestiei — de către enzimele pancreatice activate la 10—15% dintre bolnavi —, favorizată de obstrucția canaliculelor pancreatice prin secrețiile vîscoase.

În realizarea hepatopatiei, se discută: obstrucția canaliculelor biliare; rolul posibil hepatotoxic al acizilor biliari; deficitul de acizi grași esențiali și o anomalie a răspunsului imuncelular față de antigenele de membrană hepatocitară (Lebenthal și colab., 1986). Litiaza biliară este favorizată de creșterea concentrației de colesterol în vezica biliară, prin modificarea pool-ului acizilor biliari; la bolnavii cu hepatopatie constituită, se asociază reducerea secreției de acizi biliari.

Boala pulmonară cronică obstructivă este consecința acțiunii a doi factori: staza secrețiilor bronșice și suprainfecția acestora. Staza rezultă din caracterul vîscos al mucusului și din alterarea transportului mucociliar, mecanism major de apărare pulmonară care înlătură rezidiile naturale și particulele inhalate, inclusiv bacteriile. Se favorizează astfel grefarea infecției bacteriene (*Stafilococ aureu hemolitic, E. coli* și *Haemophilus influenzae* la copil, *Pseudomonas aeruginosa* la adolescent și adult) care, stimulînd secreția bronșică, agravează staza, cu dezvoltarea unui cerc vicios. Explicația curentă a cronicizării infecției la o gazdă aparent imunocompetentă se bazează pe opsonofagocitoza deficitară (Döring, 1987). Răspîndirea în tot arborele bronșic a secrețiilor mucoase infectate, dificil de expectorat, produce o boală pulmonară cronică obstructivă supurată, cu evoluția progresivă spre bronșiectazie difuză, fibroză pulmonară și cord pulmonar cronic.

Sindromul carențial recunoaște ca și cauză majoră insuficiența pancreatică exocrină. Maldigestia, cu malabsorbție secundară a lipidelor, proteinelor și hidraților de carbon, va genera tulburări ale procesului de creștere cu deficit staturoponderal și edeme hipoproteinemice. Carențele vitaminelor liposolubile (A, D, E, K), secundare malasimilației lipidelor, generează consecințe clinice specifice. Se menționează mai rar carența prin malabsorbție a vit. B. 12., cu anemie macromegaloblastică, și deficite electrolitice (calciu, fosfor, zinc, seleniu) sau de acizi grași esențiali, cu consecințe asupra metabolismului prostaglandinelor.

Examinările de laborator

Teste pentru investigarea funcției pancreatice exocrine.

Testele coprologice, cu caracter nespecific, includ: examen microscopic al scaunului, care evidențiază picături de grăsimi și resturi nedigerate din toate principiile alimentare, și bilanțul steatoreei pe 72 ore, care indică pierderi de pînă la 80% din aportul alimentar de lipide.

Testele enzimatice cuprind metode directe și indirecte. Metodele directe apreciază activitatea enzimelor pancreatice în scaun, ser sau sucul duodenal: a) determinarea calitativă sau cantitativă a activității tripsinei și/sau a chimotripsinei fecale cu valori mult reduse sau absente; b) determinarea concentrației izoamilazei pancreatice cu valori mult reduse; c) determinarea radioimunologică a concentrației serice a lipazei și a tripsinogenului, cu valori foarte scăzute sau absente; acestor două teste li se atribuie o sensibilitate și specificitate de 95% și respectiv 86% în decelarea insuficienței pancreatice exocrine (Cleghorn, 1985); d) testul de stimulare pancreatică cu pancreozimină și secretină (P/S), laborios dar esențial pentru stabilirea diagnosticului, arată: reducerea netă sau absența enzimelor la 85—90% cazuri și reduce-

Scanned with OKEN Scanner

rea marcată a volumului total al secreției pancreatice și a bicarbonatului la toți bolnavii.

Metodele indirecte includ: PABA-test (bentiromide-test), care determină activitatea chimotripsinei, și pancreolauryl-test care determină activitatea colesterolhidrolazei, apreciate ca indicatori practici fideli ai funcției pancreatice exocrine, utile ca procedee screening în special la copii, la care testul de stimulare P/S este mai dificil de efectuat.

Testele radiologice (examen baritat al tubului digestiv și colangiopancreatografia endoscopică retrogradă, indicată la bolnavii cu funcție pancreatică normală) relevă modificări lipsite de specificitate.

Ultrasonografia și tomografia axială computerizată furnizează date asupra dimensiunilor și consistenței pancreasului.

Boala pulmonară cronică este investigată prin: examen radiologic toracic care indică: emfizem sau aspect de bronhopneumonie la sugar; zone de atelectazie, pneumonii lobare, colecții pleurale sau aspect „în fagure de miere" la copilul mare și adolescent; bronhografia, pentru evidențierea bronșiectaziei difuze; testele funcționale respiratorii, care relevă o disfuncție ventilatorie mixtă, și examen bacteriologic al sputei.

Testul sudorii este considerat cea mai importantă și concluzivă investigare biologică în F.C., fiind pozitiv la 99% dintre bolnavi. Pentru a putea obține cantitatea minimă de 100 mg sudoare, necesară testului, se utilizează stimularea secreției sudoripare prin iontoforeză cutanată cu pilocarpină. Valorile patognomonice sînt: peste 60 mEq/l atît pentru sodiu cît și pentru clor (Huang și colab., 1987) sau peste 60 mmol/l pentru clor (Schwachman, 1981); la sugarul mic, valori de 50—60 mEq/l sînt considerate suspecte. Adaptînd metoda pentru nou-născut, Schöni (1984) determină osmolaritatea sudorii și găsește valori de 267 ± 68 mmol/kgc la bolnavi față de 116 ± 55 mmol kgc la martori.

Alte teste: testele funcționale hepatice; testele pentru investigarea sindromului carențial; determinarea activității serice a alfa — glucozidazei lizozomale — cu valori crescute la cazurile cu evoluție gravă; determinarea polipeptidului pancreatic (PP) bazal și după stimulare cu un prînz proteic, absența răspunsului secretor, avînd valoare de indicator indirect al lezării pancreatice.

Diagnostic

Se stabilește pe bază de criterii diferite la diferite vîrste. La nou-născut, diagnosticul este sugerat de ileusul meconial, icterul colestatic prelungit, de antecedentele familiale sau de screeningul neonatal. La sugar și copilul mic, asocierea frecventă a simptomelor respiratorii, digestive și carențiale permite o orientare mai ușoară a diagnosticului. Aceasta este însă dificilă la adolescenți și adulți întrucît unii bolnavi prezintă forme ușoare de boală; la 15—20% din cazuri lipsește insuficiența pancreatică exocrină; la unii tabloul clinic poate fi dominat de manifestări mai rare, ca hepatopatia, sau neuzuale, ca diabetul zaharat sau sterilitatea masculină.

Pentru a evita aceste erori, se consideră că F.C. la adolescent și adult trebuie suspectată în următoarele situații: boală pulmonară cronică, cu expectorație, degete hipocratice și bronșiectazie; insuficiență pancreatică exocrină; diabet zaharat cu debut juvenil; dureri abdominale recidivante în prezența unor mase palpabile; obstrucție intestinală neexplicată; sterilitate masculină; dificultăți de procreare la femei; antecedente familiale sugestive pentru F.C. (Anderson, 1976).

Diagnosticul diferențial include: alte

Scanned with OKEN Scanner

cauze de steatoree; enteropatia gluten-sensibilă, enteropatia cronică nespecifică, alergia la proteinele din laptele de vacă la sugari; alte cauze de insuficiență pancreatică exocrină; alte cauze de boală pulmonară cronică.

Tratament

Tratamentul simptomelor digestive.

Insuficiența pancreatică exocrină beneficiază de o terapie de substituție cu enzime pancreatice, vizînd prevenirea maldigestiei și malabsorbției. Deși o normalizare completă se obține rar, se realizează, de obicei, o reducere a numărului și volumului scaunelor și o ameliorare netă a procesului de creștere.

Considerațiile asupra tratamentului substitutiv al pancreatitei cronice își păstrează valabilitatea și pentru F.C.

Avînd în vedere diferențele între conținutul enzimatic și biodisponibilitatea diferitelor preparate ca și gradul diferit de severitate a bolii, la diferiți pacienți, posologia va fi adaptată în funcție de preparatul utlizat și de bolnav. În general, se preferă un preparat bogat în lipază (în special la copil, pentru a evita utilizarea unui număr mare de tablete și a preveni astfel hiperuricemia), sub formă de capsule, administrate în timpul meselor principale, crescînd doza progresiv pînă la 3×6 capsule/zi. În lipsa unui răspuns terapeutic satisfăcător, se asociază antacide (bicarbonat de Na 5,2 g/m^2/zi) sau cimetidină (400 mg cu 30 minute înaintea meselor principale).

Echivalența de ileus meconial impune: rehidratare parenterală; drenaj nazogastric; mucolitice, de tipul N-acetil-cisteinei *(„Airbone");* gastrografin per os, care indică, radiologic, sediul obstrucției și stimulează secreția de apă. Forma cronică se ameliorează la o substituție enzimatică adecvată, eventual asociată cu cimetidină, pretinzînd foarte rar tratament mucolitic.

Nu se cunoaște nici un mijloc terapeutic pentru hepatopatie. În stadiul final al cirozei, se încearcă transplant hepatic.

Pentru boala pulmonară cronică se utilizează: drenaj bronșic prin bronhodilatatoare (preparate de teofilină și agenți betaadrenergici) și fizioterapie toracică; imunizări profilactice, inclusiv vaccin antigripal anual, și antibiotice (Jones, 1988).

Tratamentul actual al malnutriției în F.C. este complet diferit de cel clasic. Prescrierea în trecut a unei diete hipolipidice, bogată în proteine și hidrați de carbon, cu înlocuirea grăsimilor cu lanț lung prin trigliceride cu lanț mediu nu a dat rezultatele scontate asupra creșterii în greutate. S-a trecut de aceea la prescrierea unei diete care să ofere un aport energetic de 130% — comparativ cu subiecții sănătoși — reprezentat într-o proporție de 40% de lipide (procent similar cu cel din alimentația copiilor sănătoși) constatîndu-se o bună toleranță digestivă la o doză corespunzătoare de substituție cu enzime pancreatice.

Se asociază aport vitaminic: vit. A 5.000—10.000 U/zi și vit. E 200 U/zi, în forme hidrosolubile; vit. K 2 doze a 5 mg/săptămînă la pacienții cu antibioterapie prelungită peste o lună; aport de electroliți: clorură de sodiu 2 g/zi la sugar, unde alimentația uzuală este hiposodată, și 15 mg zinc elementar/zi (75 mg sulfat de zinc sau 45 mg acetat de zinc).

Lipsa unui răspuns terapeutic adecvat impune instituirea unui program de reabilitare nutrițională, care include: alimentație nocturnă, tolerată dificil din cauza tusei și urmată adesea de reducerea apetitului diurn; nutriție parenterală, indicată, de obicei, la sugarii malnutriți și cu boală pulmonară cronică gravă, și enterostomie.

Voerkom propune recent (1987) tes-

Scanned with OKEN Scanner

tarea eficienței litiului ca tratament patogenetic în F.C., bazat pe efectul său de limitare a cantității de calciu intracelular și, prin aceasta, de restaurare a permeabilității celulare pentru clor.

Evoluție, complicații, prognostic

Evoluția bolii netratată este progresivă, tabloul clinic fiind dominat de boala pulmonară cronică obstructivă supurată cu cord pulmonar cronic și cu sindromul de malabsorbție sever cu multiple deficite nutriționale secundare. Complicațiile mai frecvent menționate sînt: diabetul zaharat, sindromul hemoragipar, xeroftalmia cu cecitate nocturnă, proptoza prin secrețiile vîscoase din sinusurile paraorbitare, creșterea presiunii intracraniene.

Medicația activă, vizînd boala pulmonară și insuficiența pancreatică exocrină, a dus la prelungirea duratei de viață, unii bolnavi ajungînd la vîrsta de adolescent și chiar adult-vîrstă maximă de 45 ani în seria lui Mitchell (1986).

Prognosticul depinde de severitatea bolii, vîrsta la care s-a stabilit diagnosticul și perseverența tratamentului. Se acceptă că dacă boala s-a diagnosticat în primele 3 luni de viață și dacă este corect tratată, 77% dintre bolnavi vor depăși vîrsta de 20 ani. Orientativ pentru prognostic este scorul clinic a lui Shwachman și Kulczycki (1958) care apreciază activitatea generală, modificările obiective și starea nutrițională, acordînd un maximum de 25 puncte pentru fiecare aspect, și scorul radiologic toracic Brashfield, care acordă 25 puncte pentru aspectul normal. Huang și colab. (1987) recomandă evaluarea prin aceste scoruri la vîrsta de 18 ani, cu valoare predictivă certă asupra duratei de supraviețuire ulterioară. Scorul clinic redus, deficitul ponderal, colonizarea arborelui bronșic cu *Pseudomonas* sînt considerați factori de prognostic grav.

Profilaxia

Este posibilă astăzi prin toate metodele profilactice cunoscute în bolile genetice de metabolism.

Screening-ul neonatal se efectuează prin două metode: testul meconial (Stephan, 1952; Shwachman, 1968) se bazează pe existența unor cantități crescute de albumină în meconiul bolnavilor (80 mg/g față de 3 mg/g la martori). Dintre diferitele tehnici propuse, se utilizează preferențial un „paper-test". Boehringer — Mannheim (BM) —. În 20% din cazuri se obțin rezultate fals-negative; determinarea radioimunologică a concentrației serice a tripsinogenului imunoreactiv (crescuta la sugarii cu F.C.) a fost introdusă de Crossley în 1979 și se efectuează concomitent cu alte teste metabolice — screening din același spot de sînge recoltat la nou-născut. Se comunică un procent de 0,1% rezultate fals pozitive.

Diagnosticul prenatal indicat în familiile cu risc cunoscut, este posibil prin următoarele metode: examenul ecografic arată anse intestinale lărgite sau o masă hiperecogenă în abdomenul fetal; determinarea în lichidul amniotic, în trimestrul II de sarcină a unor enzime intestinale microvilozitare — fosfataza alcalină, aminopeptidaza M, gama-glutamil-transpeptidaza și alfa-glucozidaza — indică valori scăzute, cu posibilitatea unor rezultate fals pozitive la 6% din cazuri; precizarea stării de homozigot sănătos, homozigot bolnav sau heterozigot a fătului, prin metode de biologie moleculară, reprezintă o achiziție de dată recentă și cea mai sensibilă metodă de diagnostic prenatal. Prezența genei F.C. este dovedită fie indirect prin decelarea celor doi markeri genetici — p.J.3.11. și pro-

Scanned with OKEN Scanner

tooncogenul met — secvențe de ADN situate la 0,3 și respectiv 0,4 centimorgani de locusul genei, în linkage intim cu aceasta (Kitzis, 1988) fie direct (Scambler, 1989). Metoda se aplică în familiile în care există un copil bolnav. Se prepară probe ADN de la acesta (homozigot pentru gena F.C.) și de la părinți (heterozigoți) și se compară cu ADN-ul fetal, recoltat în săptămîna XVI-a de sarcină, prin amniocenteză. Diagnosticul de făt homozigot pentru gena F.C. impune întrerupere terapeutică de sarcină.

Decelarea heterozigoților este indicată de asemenea în familiile cu risc. Este posibilă prin: evidențierea unei proteine cationice — „F.C. protein" — prezentă cu o incidență de 91% la bolnavi, 88% la heterozigoți și 8% la martori (Getlife) absența răspunsului secretor sudoripar la izoproterenol s-a dovedit a fi fără valoare practică, dată fiind diversitatea rezultatelor obținute; decelarea prin metodele de biologie moleculară discutate, a prezenței genei mutante.

Sfatul genetic se acordă în familiile cu risc. Pînă nu demult era formulat în baza modului de transmitere autosomal recesiv a bolii care implică un procent de 25% copii bolnavi. Astăzi este posibilă acordarea unui sfat genetic individualizat bazat pe posibilitatea de decelare a heterozigoților și de stabilire a diagnosticului prenatal.

Scanned with OKEN Scanner

III. INSUFICIENȚELE PANCREATICE EREDITARE

Sînt boli genetice rare, cu transmitere autosomal recesivă.

III.1. SINDROMUL SHWACHMAN-DIAMOND

A fost descris în anul 1964 ca o entitate rară (1/20.000 nou-născuții vii). Examenul histopatologic la acești bolnavi evidențiază un pancreas de volum normal sau redus, cu aspect steatozic; examenul microscopic arată un țesut acinar redus, leziuni inflamatorii minime și țesut gras abundent.

Tabloul clinic cuprinde simptome majore, asociate sau rare.

Simptomele majore includ: steatorea; depresia medulară selectivă ciclică, tradusă prin neuropenie, trombocitopenie și anemie; se menționează o creștere adecvată a polinuclearelor neutrofile în context infecțios și existența unui defect de motilitate a acestora atît la bolnav cît și la părinții heterozigoți; disostoza metafizară, care interesează îndeosebi colul femural și se constituie tardiv; hipotrofie. Ca simptome asociate se menționează: capacitate funcțională pulmonară ușor redusă, hepatomegalie, disfuncție renală, anomalii dentare, ihtioză, rash maculopapular și un retard moderat de dezvoltare psihointelectuală. Simptome mai rar întîlnite sînt: constipația cronică, în contextul unei boli Hirschprung, diabetul zaharat, fibroza testiculară.

Diagnosticul se bazează pe: tabloul clinic menționat; examinări de laborator care atestă insuficiența pancreatică exocrină, cu menținerea unui volum, a vîscozității și a conținutului în bicarbonat la valori normale, la testul de stimulare P/S; neutropenie ciclică; testul sudorii normal.

Evoluția remarcă o ameliorare a steatoreei o dată cu vîrsta. Complicațiile includ malnutriție, infecții, coxavara, leucoza.

Fiziopatologia bolii este necunoscută. În baza particularităților clinice și de evoluție, s-au formulat două ipoteze: o anomalie a funcției reticulului endoplasmatic, esențial atît pentru secreția enzimatică pancreatică, cît și pentru mobilitatea polinuclearelor neutrofile și pentru diviziunea celulară; oprirea în maturare, într-o perioadă critică în viața intrauterină, atît a pancreasului — cu insuficiență exocrină secundară — cît și a măduvei osoase; distribuția parcelară a clonelor de celule — susă afectate poate explica natura intermitentă a anomaliilor hematologice. Coafectarea pancreatică și medulară și în alte boli genetice, incidența mare a hemopatiilor maligne la acești bolnavi, continuarea procesului de maturare a pancreasului în mod fiziologic și postnatal, pînă la vîrsta de un an, ameliorarea steatoreei o dată cu vîrsta (indicînd o alterare funcțională tranzitorie) susțin această ipoteză (Lebenthal, 1986).

Tratamentul asociază dieta normo- sau hipolipidică cu un aport adecvat de enzime pancreatice, tratament antiinfecțios și — la nevoie — ortopedic.

Scanned with OKEN Scanner

III.2. SINDROMUL JOHANSON-BLIZZARD

Descris în 1971, asociază nanism, microcefalie, aplazia aripilor nazale, lipsa dentiției permanente, surditate, hipotiroidism, steatoree prin insuficiență pancreatică exocrină. La un pacient s-a comunicat cariotip XXY. Examenul histopatologic evidențiază înlocuirea țesutului pancreatic cu țesut grăsos. Fiziopatologia bolii este necunoscută.

III.3. ANEMIA SIDEROBLASTICĂ ASOCIATĂ CU INSUFICIENȚĂ PANCREATICĂ EXOCRINĂ

A fost descrisă în 1979 de către Pearson la 4 cazuri; la doi bolnavi se asocia atrofie splenică. Examenul histopatologic arată atrofie acinară și fibroză pancreatică.

III.4. DEFICITE ENZIMATICE IZOLATE

III.4.1. DEFICITUL DE LIPAZĂ

Descris de Müller (1975) și Figarella (1979), se caracterizează prin steatoree severă cu debut precoce, lipsa distensiei abdominale, anemiei și adesea chiar a malnutriției. Acest fapt se explică prin intervenția compensatorie a altor enzime lipolitice: lipaza lingual, gastrică și bacteriană ca și fosfolipaza A_2.

Diagnosticul se bazează pe demonstrarea steatoreei și pe testul de stimulare P/S care arată o activitate lipazică practic absentă, pe lîngă o activitate normală a tripsinei și amilazei.

Tratamentul constă în substituție enzimatică pancreatică.

III.4.2. DEFICITUL DE COLIPAZĂ

Raportat de Mildebrand în 1982 la doi frați, se caracterizează prin: steatoree, valori normale ale lipazei, amilazei, chimotripsinei, acizilor biliari și ameliorare promptă la administrare de enzime sau colipază purificată.

III.4.3. DEFICITUL DE LIPAZA-COLIPAZA

A fost semnalat de Ghishan, în 1984, la un bolnav cu steatoree care prezenta: pH duodenal normal și valori sub 2% din valoarea martorilor pentru cele două enzime.

III.4.4. DEFICITUL DE AMILAZĂ

Semnalat de Lowe (1951) și Du Pan (1961), se traduce prin diaree fermentativă și malnutriție. Diagnosticul se bazează pe: intoleranță clinică la alimente care conțin amidon; test de încărcare cu amidon patologic și cu glucoză — normal; răspuns minim la testul de stimulare P/S pentru amilază, concomitent cu un răspuns normal al lipazei, tripsinogenului, pH-ului; test terapeutic pozitiv la dietă fără amidon; testul sudorii normal; vîrsta peste un an, pentru a exclude deficitul „fiziologic“ de amilază la sugar.

III.4.5. DEFICITUL DE TRIPSINOGEN

Descris de Townes, (1965) recunoaște o incidență de 1/10.000. Tripsinogenul, activat de enterokinaza intestinală, în lumenul duodenal, va activa, la rîndul său, celelalte protaze pancreatice. În lipsa sa, va fi compromisă activitatea

Scanned with OKEN Scanner

acestor enzime; intervin, compensator, pepsina gastrică, peptidazele intestinale, digestia bacteriană. Tabloul clinic asociază: malabsorbție severă, hipoproteinemie, edeme, uneori vărsături și malnutriție; la un caz s-au observat imperforație anală și depigmentarea părului. Diagnosticul diferențial trebuie să excludă deficitul de enterokinază. Tratamentul constă în substituție cu enzime pancreatice.

III.4.6. DEFICITUL DE ENTEROKINAZĂ

Descris de Hardon, în 1969, este rar: se cunosc 9 cazuri provenite din 5 familii. Absența enterokinazei compromite activarea tripsinogenului și deci și a celorlalte proteaze pancreatice; lipsa tripsinei, necesară în activarea colipazei și fosfatazei, poate genera steatoree. Pe plan clinic, se traduce prin: diaree cu creatoree, curbă ponderală staționară, uneori vărsături, edeme hipoproteinemice, anemie. Diagnosticul se bazează pe: activitatea redusă sau absentă a tripsinei, cu tripsinogen normal la testul de stimulare P/S; enterokinaza redusă sau absentă; creșterea concentrației de tripsină după adaus de enterokinază exogenă lichidului duodenal (exclude deficitul de tripsinogen); testul sudorii normal; morfologie intestinală normală (exclude enteropatia cronică cu deficit secundar de enterokinază).

Tratamentul constă în substituție cu extracte pancreatice, vizînd aportul de tripsină. Pentru bolnavii de vîrstă mică, la începutul tratamentului, se asociază dieta cu hidrolizate de proteine.

Scanned with OKEN Scanner

IV. PANCREATITA EREDITARĂ

Descrisă, în 1952, de Comfort și Steinberg, pancreatita ereditară reprezintă un proces inflamator pancreatic, manifest cel mai adesea din copilărie, afectînd mai mulți membri ai aceleiași familii și avînd o transmitere autosomal-dominantă cu penetranță incompletă.

Deși cazurile comunicate nu sînt foarte numeroase se apreciază că între 5—10% din cazurile de pancreatită cronică sînt foarte probabil pancreatite ereditare (Gross, 1986). Boala este răspîndită în toate zonele geografice, afectează în egală măsură ambele sexe, iar vîrsta de debut este în medie 10 ani (Sarles și colab., 1979).

Patogeneza bolii nu este cunoscută. Pancreatita ereditară se poate asocia cu numeroase alte anomalii de dezvoltare. Se semnalează predominanța antigenului HLA-B_{13} (Gullo și colab., 1982), BW-40 (Gosselin și colab., 1978) și a grupului O, precum și existența unor anomalii ale excreției porfirinice. S-a acordat o semnificație particulară anomaliilor structurale congenitale ale căilor excretorii (Logan și colab., 1968). Aminoaciduria (Gross și colab., 1964) este inconstantă și se normalizează după efectuarea derivației pancreatico-jejunale (Hardy și colab., 1972), ceea ce pledează pentru caracterul ei secundar. Cercetările biochimismului sucului pancreatic par să pună în cauză scăderea concentrației PSP (Multigner și colab., 1983).

Morfopatologic se descriu trei stadii anatomo-clinice ale bolii: stadiul leziunilor de debut, constînd în scleroză pericanalară, distensie canalară și prezența microlitiazei; stadiul intermediar cu ectazie canalară, fibroză pericanalară și microcalculi și stadiul avansat, la adult, cu scleroză mutilantă, distructivă, litiază importantă în canalele mari și microlitiază în canalicule (Cornet și colab., 1963).

Simptomatologia pancreatitei cronice ereditare nu diferă de cea a pancreatitei cronice obișnuite. Tabloul clinic este dominat de durere cu caracter de crize recurente, de intensitate mare. Subiecții adoptă adesea poziții antalgice încă din copilărie, semnalate la mai mulți membri ai aceleiași familii — „poziția caracteristică familiei“ (Gross, 1986). Suferința pancreatică poate fi nedureroasă în 4—5% din cazuri.

Evoluția bolii este marcată de aceleași complicații ca și a pancreatitei cronice etilice, în ordine descrescîndă: calcificări pancreatice, diabet zaharat, insuficiență exocrină, pseudochiste. Se remarcă sediul predominant proximal al calculilor pancreatici, dimensiunile mai mari și aspectul radiologic particular, cu o zonă centrală mai puțin radioopacă, cu aspect „iris-like“. Incidența carcinomului pancreatic este apreciată la 5%, pe o statistică cumulativă, dar poate atinge 21% (Kattwinkel și colab., 1973).

Pentru *diagnostic* se acceptă criteriile stabilite de Gross și colab. (1962): prezența de episoade dureroase abdominale din copilărie, caracter familial dovedit prin prezența pancreatitei la cel puțin 3 membri ai familiei, absența unei alte etiologii. Litiaza pancreatică

Scanned with OKEN Scanner

voluminoasă, cu aspectul radiologic caracteristic este sugestivă.

Tratamentul este similar cu al pancreatitei cronice obișnuite, inclusiv măsurile terapeutice decompresive (Dalton-Clarke și colab., 1985). Se propune un model de monitorizare a bolnavilor cu pancreatită cronică familială prin explorări repetate ultrasonografice sau CT pentru a surprinde creșterea dimensională a calculilor și a recurge la îndepărtarea lor pe cale chirurgicală, pentru a prezerva astfel funcția exocrină pancreatică și a realiza probabil o profilaxie a cancerului pancreatic (Gross, 1986).

Scanned with OKEN Scanner

TUMORILE PANCREATICE

Scanned with OKEN Scanner

I. TUMORILE PANCREASULUI EXOCRIN

Literatura de specialitate cuprinde numeroase clasificări care, pe măsura progreselor înregistrate în problematica histogenezei și aspectelor subcelulare, s-au dovedit a fi incomplete (Miller și colab., 1951, Baylor și Berg, 1973, OMS 1978, Cubilla și Fitzgerald, 1984). O clasificare recentă, realizată pe criterii histologice și de histogeneză, corelate cu prognosticul tumorii, aparține lui Klöppel (1986) (tabelul LIV).

I.1. TUMORI BENIGNE

Sînt rare. De cele mai multe ori se depistează incidental, prin ecografie, intraoperator sau necroptic. Morfopatologic se descriu adenoame, chistadenoame sau chiste. Se dezvoltă din epiteliul acinar, ductular, sau sînt mixte. Uneori, doar examenul electronomicroscopic sau imunocitochimic identifică țesutul de origine.

Tabelul LIV

Clasificarea histologică a tumorilor pancreasului exocrin
(Morohoshi și colab., 1983, Klöppel, 1986)

Tipul de tumoare	Nr. cazuri	%
I. Tumori ductale		
Adenom ductal (hiperplazia ductală adenomatoasă)	—	—
Papilom intraductal (adenom papilar)	2	0,8
Chist-adenom seros (adenom microchismic)	3	1,1
Tumoare chistică mucinoasă		
(chistadenom mucinos)		
(chistadenocarcinom mucinos)	4	1,5
Adenocarcinom ductal		
— tip bine diferențiat	214	81,1
— tip nediferențiat	193	73,1
Carcinom mucinos	21	8,0
Carcinom adenoscuamos	3	1,1
Carcinom pleomorfic	10	3,8
— tip cu celule gigante		
— tip cu celule osteoclast-like	14	5,3
II. Tumori acinare	—	—
Tumoare solidă și chistică		
Carcinom acinar	7	2,7
Chistadenocarcinom acinar	3	1,1
III. Histogeneza necunoscută	—	—
Pancreatoblastom (carcinomul infantil)		
Carcinom pleomorfic	—	—
— tip cu celule mici	4	1,5
Total	264	

I.1.1. ADENOAME

Sînt tumori solide, unice sau multiple, uneori înconjurate de o capsulă fibroasă. Adenomul ductular „adevărat" este foarte rar (Cubilla și Fitzgerald, 1984), fiind apreciat sub 4% din totalitatea adenoamelor canaliculare (Glenner și Mallory, 1956). Deseori, se confundă cu hiperplazia adenomatoasă ductală (hiperplazia ductală), care se prezintă ca formațiuni nodulare, unice sau multiple, formate din agregate de celule cilindrice dezvoltate din orice tip de canal, indiferent de calibru, și de cele mai multe ori, pe o suferință pancreatică cronică (Klöppel și Fitzgerald, 1986). Adenomul acinar, mai rar decît cel ductular, este o masă de celule acinare bine diferențiate, înconjurată de o capsulă fibroasă; criteriul de diferențiere de nodulul hiperplastic sau hiperplazia focală acinară este diametrul de cel puțin 3 mm pentru adenom (Longnecker, 1986). S-au mai descris adenoame mixte: ductular și acinar, acinar și insular (Glenner și Mallory, 1956).

Sînt foarte bine vascularizate, caracteristică ce oferă posibilitatea depistării tumorii la examenul fizic (masă palpabilă pulsatilă, suflu sistolic) și la angiografie (Piffaretti și Chapuis, 1974). Diferențierea de alte tumori vascularizate ca: leiomiom, leiomiosarcom, angiom, angiosarcom, unele tumori insulare, este dificilă chiar prin angiografie.

I.1.2. CHISTE

Se prezintă ca formațiuni unice sau multiple, gigante sau mici, intrapancreatice sau dezvoltate în afara organului. Se clasifică, după etiologia lor, în chiste congenitale (rare) (chiste simple, uneori asociate cu chiste în alte organe — boala Lindau von Hippel, boala fibrochistică, chiste dermoide), de retenție, neoplazice (chistadenom chistadenocarcinom) (incluse rar în grupul chistelor, de cele mai multe ori sînt considerate entități distincte, Sarles și colab., 1970), parazitare (rare), pseudochiste (înconjurate de un perete fibros fără epiteliu secretor) — postinflamatorii sau posttraumatice, și idiopatice (Haubrich și Berk, 1976). Din grupul tumorilor benigne sînt cele mai frecvente.

I.1.3. CHISTADENOM

Histologic, apare într-o varietate de forme cu potențial evolutiv diferit (Klöppel și Fitzgerald, 1987). Chistadenomul seros sau microchistic este o aglomerare de cavități mici cu conținut fluid-apos, a căror perete este tapetat de un epiteliu cuboidal, uneori cu mici proliferări papilare. Stroma fibroasă deseori se calcifică, conferind tumorii, pe secțiune, un aspect stelat. Reprezintă 4—10% din totalul tumorilor chistice ale pancreasului (Didolkar și colab., 1975). *Histogenetic* se dezvoltă din celulele acinare, îndeosebi ale corpului și cozii (Lo și colab., 1977). Nu se malignizează. Chistadenomul mucinar (mucinos) conține unul sau mai multe chiste, are conținutul fluid, vîscos și este tapetat cu un epiteliu cilindric. Potențialul transformării maligne este foarte mare ceea ce impune o *atitudine terapeutică* identică cu a chistadenocarcinomului.

I.1.4. TUMOARE CHISTICĂ SOLIDĂ

Descrisă doar în ultimii ani este recunoscută și sub numele de tumoarea papilară chistică (Klöppel și colab., 1981). Numărul cazurilor comunicate

Scanned with OKEN Scanner

sînt puține, dar în continuă creștere anuală (Learmonth și colab., 1985). Este denumită astfel pentru aspectul macroscopic: formațiuni solide alternînd cu zone chistice și histologic: chiste cu proliferări papilare. Nu sînt rare ariile necrotice. Este mai frecventă la femeia tînără, în general sub 35 de ani; doar 5% din tumori se dezvoltă la bărbați. Atinge uneori dimensiuni mari pînă la 20 de cm, în medie 8 cm. Se dezvoltă îndeosebi la coada sau corpul pancreasului (Morrison și colab., 1984). Este bine incapsulată și ușor abordabilă chirurgical. Faptul că apare aproape în exclusivitate la tinerele femei sugerează intervenția unui factor hormonal în patogeneza tumorii. Histogeneza este încă neclară. Unele studii identifică celulele acinare, ca sediu de dezvoltare, altele epiteliul ductular sau chiar celulele insulare (Morrison și colab., 1984). Potențialul malign este nesemnificativ.

I.1.5. PAPILOMUL INTRADUCTAL

Sînt tumori rare (Klöppel, 1984) unice sau multiple (papilomatoză), formate prin proliferarea papilară a epiteliului canalului Wirsung, realizează uneori pancreatita cronică obstructivă gravă (Morohoshi și colab., 1983).

I.1.6. MANIFESTĂRI CLINICE COMUNE

Tabloul clinic este sărac și nespecific. Mai frecvent se descriu dureri abdominale, manifestări date de compresiunea tumorii pe organele vecine și palparea masei tumorale (cînd este suficient de mare). *Diagnosticul* este precizat prin metodele imagistice (ecografie cu punctie ghidată, CT, arteriografie, pancreatografie endoscopică retrogradă), explorarea organelor vecine sau intraoperator. Importanța lor se referă la precizarea tumorilor cu potențial malign, la diferențierea de cancer și de pancreatita cronică pseudotumorală.

I.1.7. TRATAMENT

Măsurile terapeutice se individualizează. Tumorile depistate incidental intraoperator sînt extirpate sau nu, în funcție de mărimea tumorii, aspectul macroscopic și leziunile asociate. Ablația tumorii este indicată în tumorile mari simptomatice, cu potențial malign sau recurențiale. Bolnavii rămîn monitorizați prin ecografie mai mulți ani.

I.1.8. PROGNOSTIC

Cu excepția unor forme de chistadenoame care au un înalt potențial malign sau sînt recurențiale, prognosticul este bun.

I.2. TUMORI MALIGNE

I.2.1. ADENOCARCINOMUL DUCTULAR

Recunoscut sub genericul de cancer pancreatic, adenocarcinomul ductular are cea mai mare frecvență din grupul tumorilor de pancreas (75—81%) (Cubilla și Fitzgerald, 1978; Morohoshi și colab., 1983). Primele studii de morfopatologie aparțin lui Mondière (1836), iar tabloul clinic este descris de Da-Costa (1858). Ultimele decenii, datorită creșterii pe glob a incidenței cancerului pancreatic, înregistrează numeroase cercetări care se referă la factorii de risc, modalitățile de depistare în fazele incipiente și posibilități terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

I.2.1.1. EPIDEMIOLOGIE

Creşterea pe plan mondial a incidenţei cancerului pancreatic, dificultatea diagnosticului în stadiile iniţiale, datorită localizării retroperitoneale a organului, cu imposibilitatea abordării directe, etiologia necunoscută, latenţa îndelungată a bolii sau manifestările clinice nespecifice, justifică interesul major acordat studiilor epidemiologice. Aportul lor se referă la identificarea unor factori de risc cu implicaţii profilactice în grupele populaţionale sau individuale cu risc crescut. Incidenţa, mortalitatea şi rata supravieţuirii sînt principalii indici care estimează amploarea îmbolnăvirilor.

I.2.1.1.1. *FACTORI GEOGRAFICI — DEMOGRAFICI*

Răspîndirea pe glob a cancerului pancreatic este neuniformă. Cea mai mare rată a mortalităţii se înregistrează în SUA, în ţările Europei Occidentale — Danemarca, Suedia, Islanda, Marea Britanie, Finlanda, Austria, iar cea mai mică în Ţările Bazinului Mediteranian — Italia, Spania, Grecia, Iugoslavia, sau în Japonia (fig. 50), cu unele diferenţe condiţionate de sex sau rasă (Gordis şi Gold, 1986, din sursa OMS). Din datele OMS reiese că între 1979—1982, s-au înregistrat pentru diferite ţări 3,1—9,9 decese bărbaţi la 100.000 de locuitori (în Islanda chiar de 12,6 în 1980)) şi de 2,1—7,2 decese femei. Este a 4—5 cauză de deces prin cancer în ţările ocidentale (Moldow şi Connelly, 1968; Boquet, 1972; Malagelada, 1979). Rata mortalităţii şi morbidităţii este sensibil apropiată datorită duratei de supravieţuire foarte scurtă de la stabilirea diagnosticului. În ţara noastră, rata mortalităţii prin cancer, pînă în 1981, a fost de 5,2 pentru bărbaţi şi 2,7 pentru femei raportată la 100.000 de locuitori (Czernichow şi colab., 1985, din sursa OMS).

Variaţia geografică a mortalităţii în cancerul pancreatic se referă nu numai la ţări, ci şi la zone diferite din aceeaşi ţară. În Franţa, de exemplu, gradien-

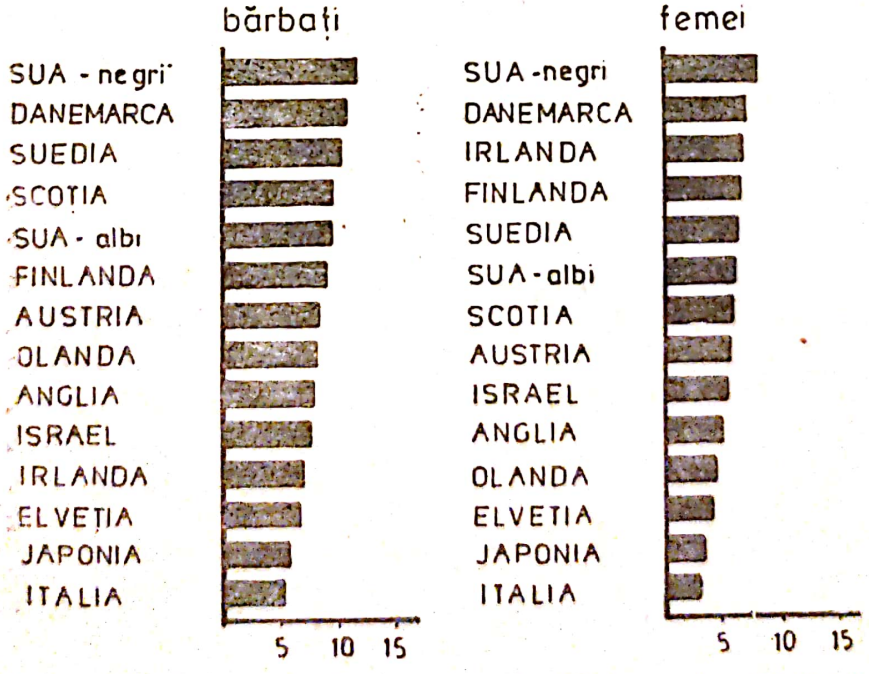


Fig. 50. Rata mortalităţii prin cancer pancreatic în diferite ţări (după L. Gordis şi E. B. Gold, 1986).

Scanned with OKEN Scanner

tul de mortalitate al cancerului pancreatic descreşte dinspre nord-est spre sud-vest, din Alsacia, cu 12,9 cazuri, spre Pirinei cu 8,1 cazuri la 100.000 de locuitori (Czernichow şi colab., 1985).

Studii cronologice retrospective, în numeroase ţări, pe o durată de 30 de ani, evidenţiază creşterea progresivă a mortalităţii şi morbidităţii prin cancer pancreatic în medie cu 3% pe an la bărbaţi şi cu 2,5% la femei. De menţionat că în unele ţări, cum este Japonia, unde iniţial rata a fost foarte joasă, s-au înregistrat şi creşteri de 9,7% pentru bărbaţi şi 14,3% pentru femei (Czernichow şi colab., 1985). În SUA se înscriu 2,9 decese la 100.000 de locuitori, în 1920, 6 în 1950 şi 7,6 în 1973 (Gordis şi Gold, 1986). Creşterea prevalenţei cancerului este reală ca fenomen, dar reflectă şi dezvoltarea posibilităţilor tehnice de diagnosticare (Hoey, 1985).

Numărul mare al internărilor pentru cancer pancreatic în Clinica III Medicală Cluj-Napoca ne-a sugerat efectuarea unei ample anchete epidemiologice. S-au analizat incidenţa bolii şi unii factori consideraţi de risc.

Rata mortalităţii a fost analizată din datele serviciului de prosectură al municipiului Cluj-Napoca.

Analiza retrospectivă pe 12 ani (1976 ianuarie — 1988 ianuarie) arată o ascensiune progresivă a numărului de internări pentru cancer pancreatic pînă în 1979, după care nu se mai modifică, cu excepţia a doi ani 1982 şi 1986, cu 25, şi respectiv 18 internări. Raportate la totalul internărilor, frecvenţa variază între 0,01—0,39% (fig. 51). Se semnalează următoarele: introducerea ecografiei în explorarea pancreasului influenţează rata morbidităţii, coincide cu creşterea numărului de bolnavi cu cancer pancreatic; în anii următori,

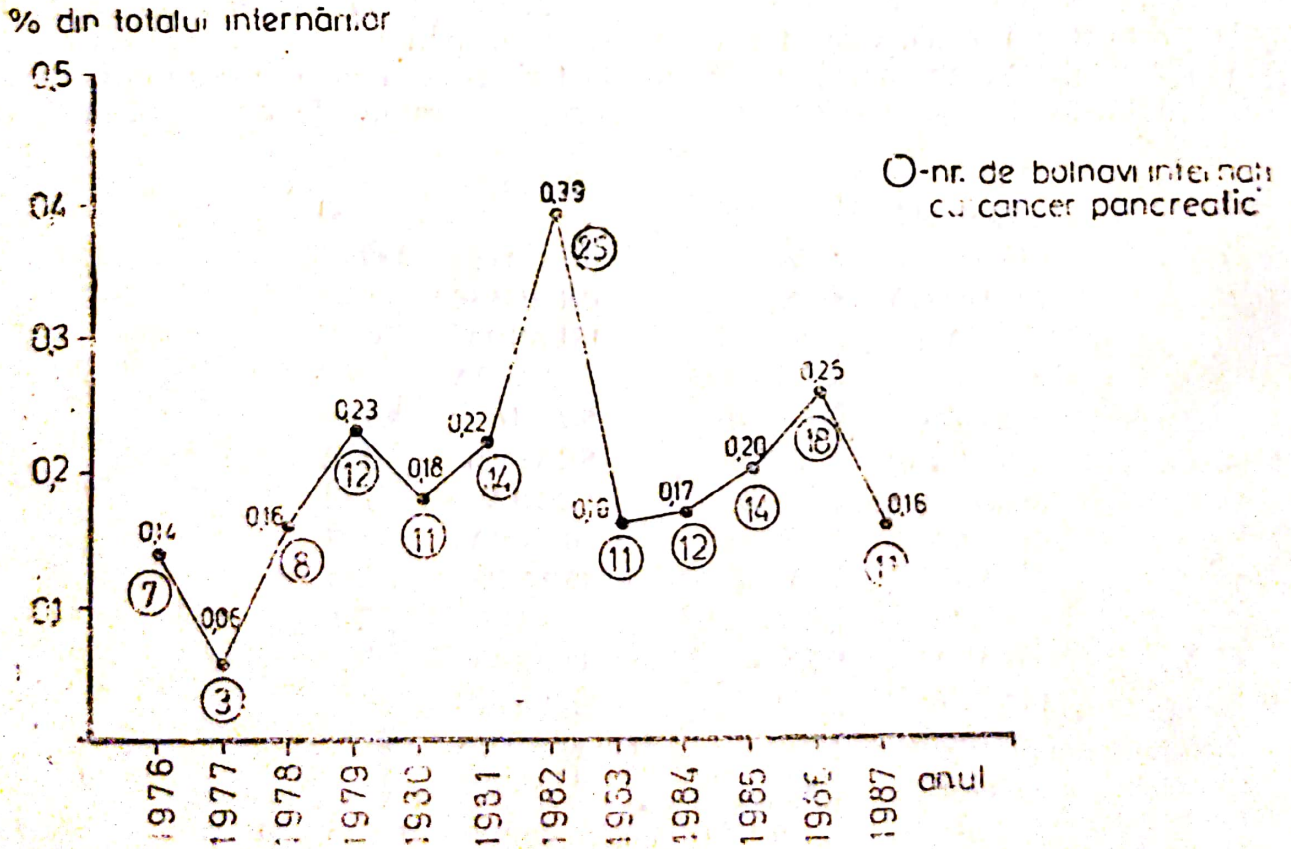


Fig. 51. Incidenţa cancerului pancreatic în Clinica Medicală III Cluj-Napoca (studiu cronologic pe 12 ani)

cu mici variații, valorile se mențin apropiate; la intervale de 3—4 ani se înregistrează însă importante ascensiuni ale cazurilor nou diagnosticate: 1979 cu 0,23%, 1982 cu 0,39% și 1986 cu 0,25%.

Rata mortalității, analizată retrospectiv pe 28 de ani, din serviciul de prosectură, diferențiată în două secții: Județean și al Spitalului Clinic, este de 0—1,93% și respectiv de 0—2,03%, cu variații anuale între cele două limite (fig. 52). Se constată ascensiuni la 3—4 ani (fig. 53). Oscilația curbelor, înregistrate în cele două servicii, nu se suprapune. Rata mortalității nu este întru totul reală, întrucît, de cele mai multe ori bolnavii sînt externați înainte de deces.

Fluctuațiile anuale se înregistrează și în alte statistici. Analizînd pe intervale de timp mari, Chernichow și colab. (1985), din datele oferite de OMS, constată creșterea progresivă a incidenței cancerului pancreatic chiar și în țările unde rata este joasă. În Clinica III Medicală, prevalența bolii în 1980—1987 este mai mare decît în 1976—1979, de 0,21% față de 0,14% (valoare medie).

Deci, se poate afirma că diferențele geografice (pe țări sau zonale) și cronologice ale incidenței cancerului pancreatic, sugerează intervenția unor factori exogeni, de mediu, în etiopatogeneza bolii. Au fost incriminați factori climatici, conținutul în oligoelemente al apei sau solului, fumatul, obiceiuri

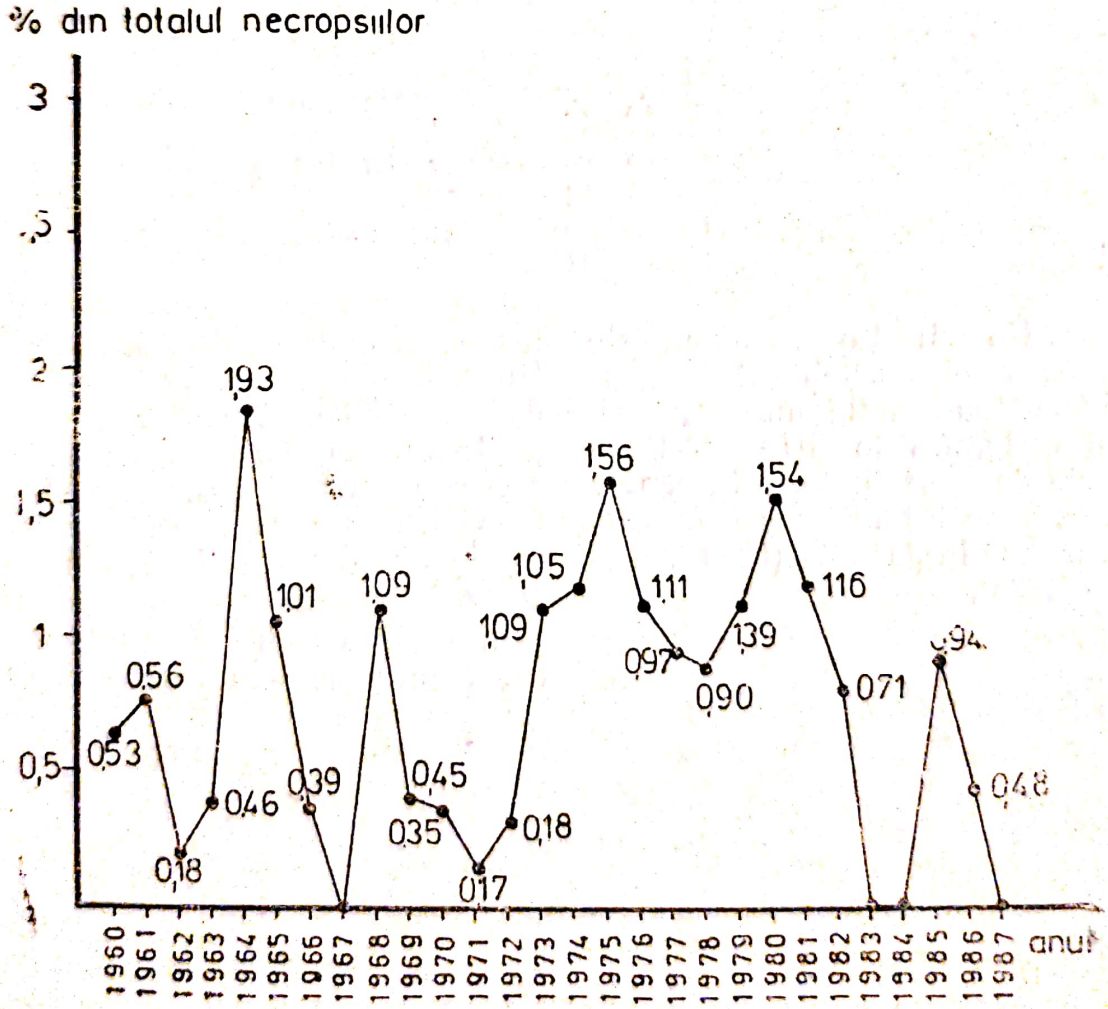


Fig. 52. Incidența cancerului pancreatic în serviciul de prosectură al Spitalului Clinic Județean Cluj-Napoca (1960—1987)

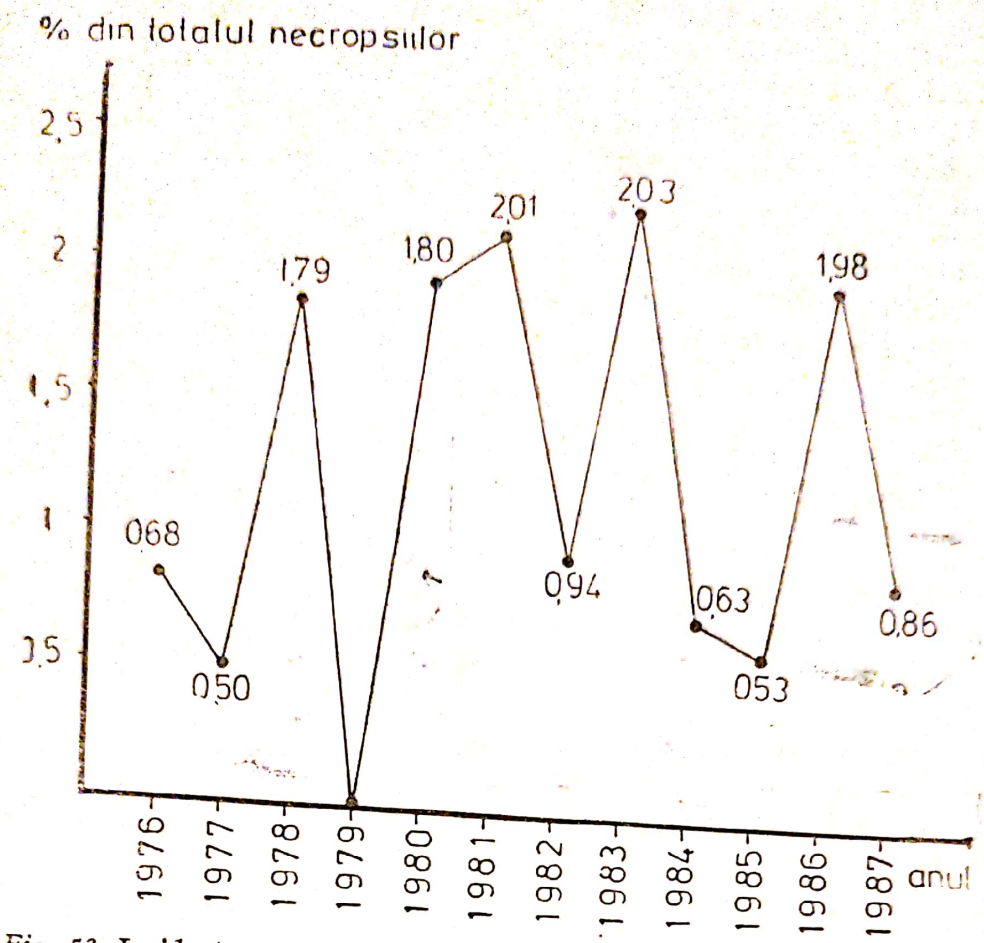


Fig. 53. Incidența cancerului pancreatic în serviciul de prosectură al Clinicii Medicale III Cluj-Napoca

alimentare. Un edificator argument este modificarea ratei mortalității la grupele populaționale emigrante. Astfel, japonezii emigranți în SUA — Isseii au indicele de mortalitate, prin cancer pancreatic, de 4 ori mai mare față de cei care trăiesc în Japonia (Haenszel și Kurihara, 1968).

I.2.1.1.2. *FACTORI DE RISC*

Vîrsta. Incidența cancerului pancreatic crește cu vîrsta fiind maximă în decada a VI-a și a VII-a de viață, pentru ambele sexe, cu media de 64,4 ani (Moldow și Connelly, 1968). Feldman și colab. (1986), analizînd prevalența bolii pe grupe de vîrstă, raportată la 100.000 locuitori (în Connecticut), constată că incidența maximă se înscrie la peste 70 de ani, de 46,1 pentru bărbați și 38 pentru femei; sub 49 de ani este de 2,1 pentru bărbați și 1,2 pentru femei, iar sub 29 de ani nu raportează nici un caz. Riscul de îmbolnăvire este de 4 ori mai mare la 80 de ani decît la 40 (Houry și Huguier, 1987).

În studiile făcute de colectivul nostru rezultatele sînt superpozabile celor comunicate de alți autori (Fig. 54). Pentru acuratețea datelor s-au luat în analiza statistică toate cazurile de cancer pancreatic internate și din serviciul de prosectură. Incidența maximă de 36,7% se înregistrează între 60—69 de ani. Valori apropiate, dar mai mici, se remarcă între 50—59 și 70—79 de ani, de 24,9% și respectiv 27,6%. În celelalte grupe de vîrstă 0—29 de ani, 30—39 de ani și 40—49 de ani, rata

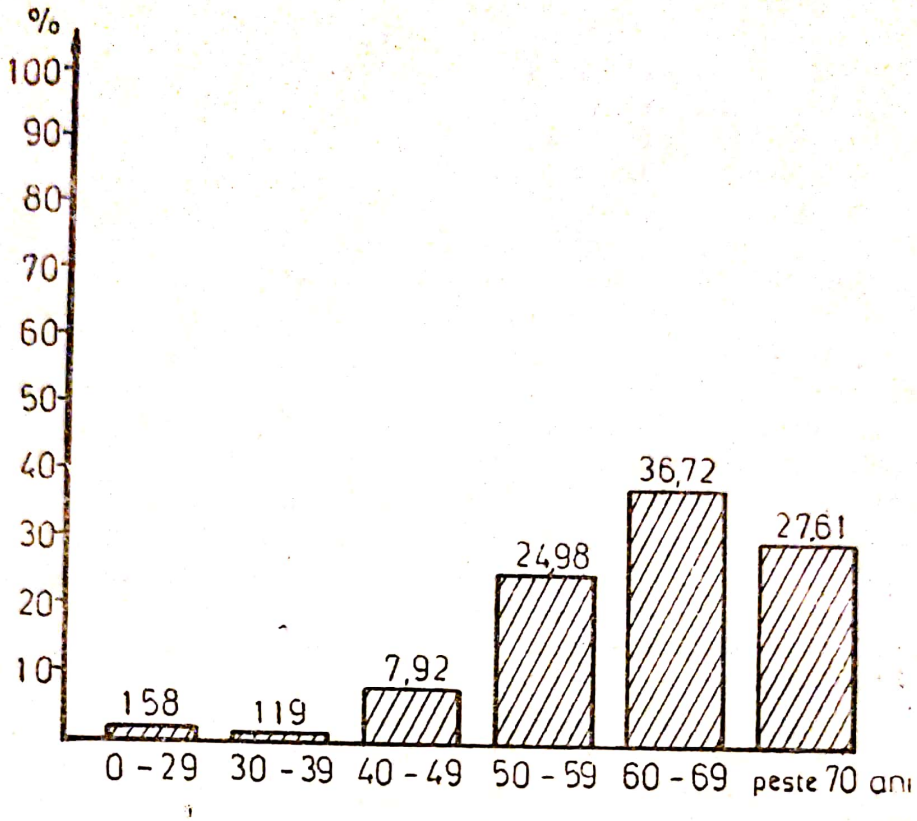


Fig. 54. Incidența cancerului pancreatic pe grupe de vîrstă

mortalității este de 1,58%, 1,19% și respectiv 7,92%.

Dezvoltarea bolii în anii copilăriei nu este foarte rară, îndeosebi la japonezi (Tsukimoto și colab., 1973).

Sexul. Raportul bărbați/femei este în favoarea sexului masculin. Rata raportului variază cu: vîrsta, fiind maximă la 60—69 de ani, după care scade (Feldman și colab., 1986), aria geografică 1,1—4/1 (Grieve, 1973; Andren-Sandberg, 1985) sau localizarea tumorii: la cap este de 1,5/1 iar corporeocaudal de 0,6/1 (Grieve, 1973). Această interesantă observație sugerează posibila legătură cu acțiunea carcinogenetică directă sau indirectă a unor hormoni (Grieve, 1973). Desigur sînt necesare cercetări ulterioare.

În statistica noastră de 274 de cazuri cu cancer pancreatic, 186 sînt bărbați și 88 femei, deci un raport de 2,11/1. La 54,8% dintre bărbați și 80,6% dintre femei, boala este înregistrată la peste 60 de ani (60—85 de ani). Rata raportului B/F descrește cu vîrsta: la 50—59 ani este de 5/1, la 60—69 ani de 1,53/1, iar peste 70 ani de 1,37/1. Diferența riscului de îmbolnăvire legată de sex și vîrstă (mai înaintată la femei) sugerează intervenția unor factori protectori hormonali sau agresori pancreatici diferiți.

Rasa. Condiționarea rasială este incertă. Predispoziția pentru boală este mai crescută la negrii față de albii americani sau alte grupe etnice, la ambele sexe (Gordis și Gold, 1986). Riscul scăzut de boală al negrilor africani sau identic cu al albilor, într-o altă zonă geografică, argumentează influențe carcinogenetice exogene (Smith și colab., 1967).

Factori genetici. Aglomerarea familială a cancerului pancreatic, deși rară, a sugerat intervenția factorilor genetici în apariția bolii. Se semnalează la frați doar la vîrste înaintate, peste

65 de ani (Friedman și Fialkow, 1976). Cercetările genetice nu evidențiază o asociere cu antigeni HLA specifici (Terasaki și colab., 1977).

Asocierea cancerului pancreatic cu boli ereditare reprezintă un marker genetic important. Astfel, se semnalează cu pancreatita familială, sindromul Gardner, boala polichistică, boli neurologice (boala Lindau, siringomielie, neurofibromatoză), poliadenomatoza endocrină, sindroame imunodeficitare (Rashad, 1977; Tomita și colab., 1978). Cercetări recente atrag atenția asupra efectului carcinogenetic al perturbării balanței proteaze/antiproteaze (Morosco și Goeringer, 1980). Hozumi și colab. (1972), Troll și colab. (1978) demonstrează acțiunea carcinogenetică a proteazelor prin producerea metaplaziei epiteliului ductular pancreatic și/sau modificarea genomului celular. Antiproteazele au efect protector față de inițierea și dezvoltarea tumorală. Deși studiile sînt puține s-au demonstrat modificări ale alfa$_1$ antitripsinei sau ale altor antiproteaze, condiționate genetic sau de factori exogeni (fumat, dietă, alcool) (Morosco și Goeringer 1980).

Grupa sanguină nu pare să fie asociată riscului ereditar de cancer (Moldow și Connelly, 1968). Totuși, unii autori semnalează corelații cu tipul A II (Aird și colab., 1964) sau cu tipul B III (Buckvalter, 1964). Studiile noastre înregistrează predominanța grupei OI și A II (fig. 55).

Variațiile sezoniere. Se constată unele vîrfuri ale manifestărilor clinice în lunile mai și august (Moldow și Connelly, 1968).

Factori sociali. Rolul factorilor socioeconomici este controversat (Cohart și Muller, 1953, Levin și colab., 1981). Mai multe studii demonstrează că pauperitatea crește incidența cancerului pancreatic, îndeosebi în zonele urbane industrializate (Cohart și colab., 1955). În general, rata morbidității este mai

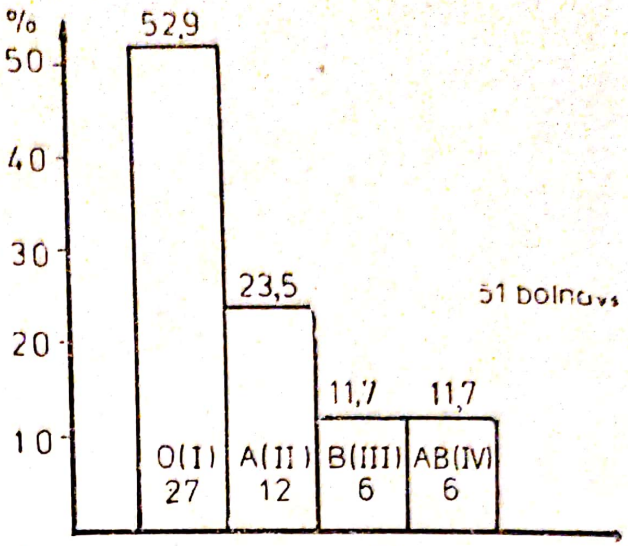


Fig. 55. Incidența cancerului pancreatic în funcție de grupele sanguine.

mare în mediul urban. Este posibilă influența factorilor exogeni legați de urbanizare, industrializare, poluare (Hoey, 1985) sau de posibilitatea precizării diagnosticului prin adresabilitatea mai crescută și mijloacele moderne de diagnostic (Braganza și Howat, 1979). Se corelează cu unele profesii: chimiști (Li și colab., 1969), lucrători în industria metalelor, în special aluminiu (Dorken, 1964), a lemnului sau hîrtiei (Norell și colab., 1986), a substanțelor petrochimice, în special gazolină, benzen, betanaftilamine (Mankuso și El-Attar, 1967), a vopselelor și în industria detergenților (Norell și colab., 1986).

În mediul rural, rolul carcinogenetic este atribuit insecticidelor, virusurilor animale oncogenice, argumentată de incidența crescută în rîndul crescătorilor de animale (Gold și colab., 1985).

Studiul efectuat în clinica noastră demonstrează că majoritatea bolnavilor provin din mediul urban 60,5%, cu o rată urban/rural de 1,53/1 (fig. 56). Analiza profesiunilor arată că din 271 de cancere pancreatice 17,1% sînt muncitori, 8,4% agricultori, 4,7% funcționari și 69,7% pensionari (a căror profesiune anterioară nu este precizată) (fig. 57). La vîrsta activă, majoritatea lucrează în industrie. Domeniile de ac-

Scanned with OKEN Scanner

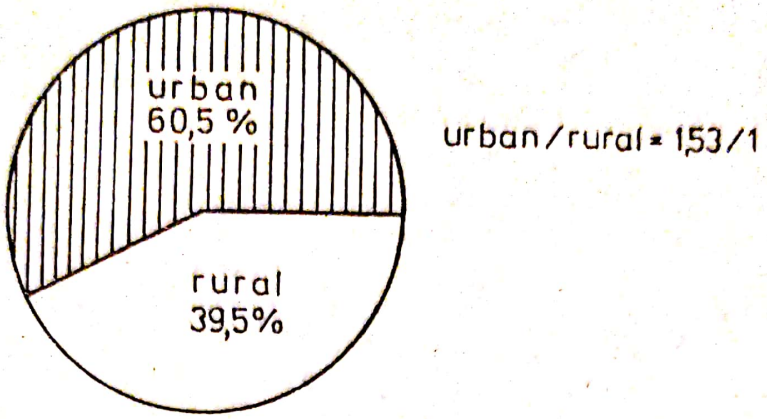


Fig. 56. Incidența cancerului pancreatic în mediul urban și rural

tivitate sînt foarte largi. Mai frecvent s-a înregistrat cancerul pancreatic la mineri și lucrători din industria lemnului și hîrtiei. Numărul lor mic nu ne permite să tragem concluzii convingătoare. Nu a fost identificat un carcinogen chimic specific. Ierarhizarea factorului ocupațional în grupul celor cu risc crescut este neuniformă, depinde de durata expunerii la carcinogenii industriali, de asocierea cu alte noxe (fumat, alcool etc.).

Statusul marital nu pare să influențeze incidența bolii (Moldow și Connelly, 1968).

Fumatul. Este considerat ca unul dintre cei mai importanți factori de risc cancerigen (Hammont, 1966, Best, 1967, Doll și Peto, 1976, Hirayama, 1972). Studiile epidemiologice semnalează prevalența cancerului pancreatic de două ori mai crescută printre fumători decît nefumători (Hammont, 1966; Kahn, 1966; Doll și Peto, 1976). În ultimele 4 decenii, creșterea numărului de fumători se corelează cu creșterea incidenței bolii (Krain 1970; Weiss și Benarde, 1983). 40% din cancerele pancreatice la bărbați și 5% la femei sînt atribuite fumatului (Potter, 1986). Rata mortalității prin cancer la fumători față de nefumători este de 1,6—3,1/1 (Hirayama, 1972). Vîrsta medie a bolnavilor cu cancer pancreatic este cu 10—15 ani mai joasă la fumători (Hammond, 1966; Kain, 1970). Riscul dezvoltării tumorale se corelează cu numărul țigaretelor și durata fumatului (Wynder și colab., 1973). Dacă pînă la 10 țigări pe zi, riscul este de două ori mai mare, la peste 41 de țigări pe zi, riscul bolii crește de 5 ori față de lotul

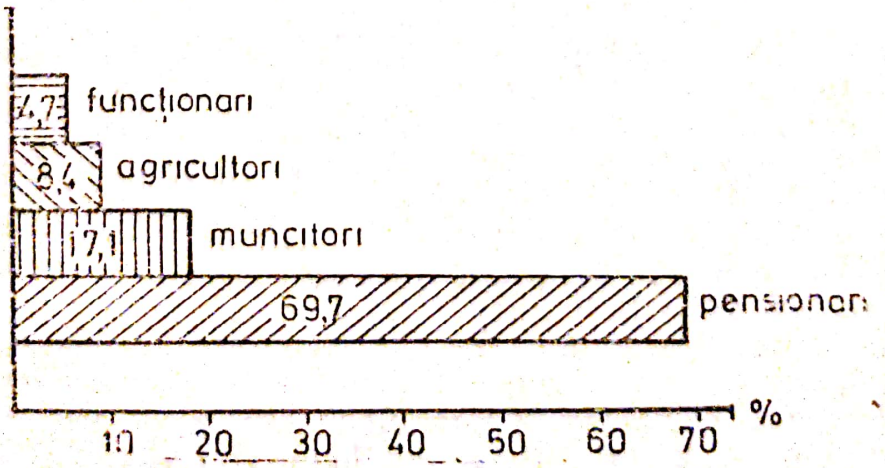


Fig. 57. Repartiția pe profesiuni a bolnavilor cu cancer pancreatic

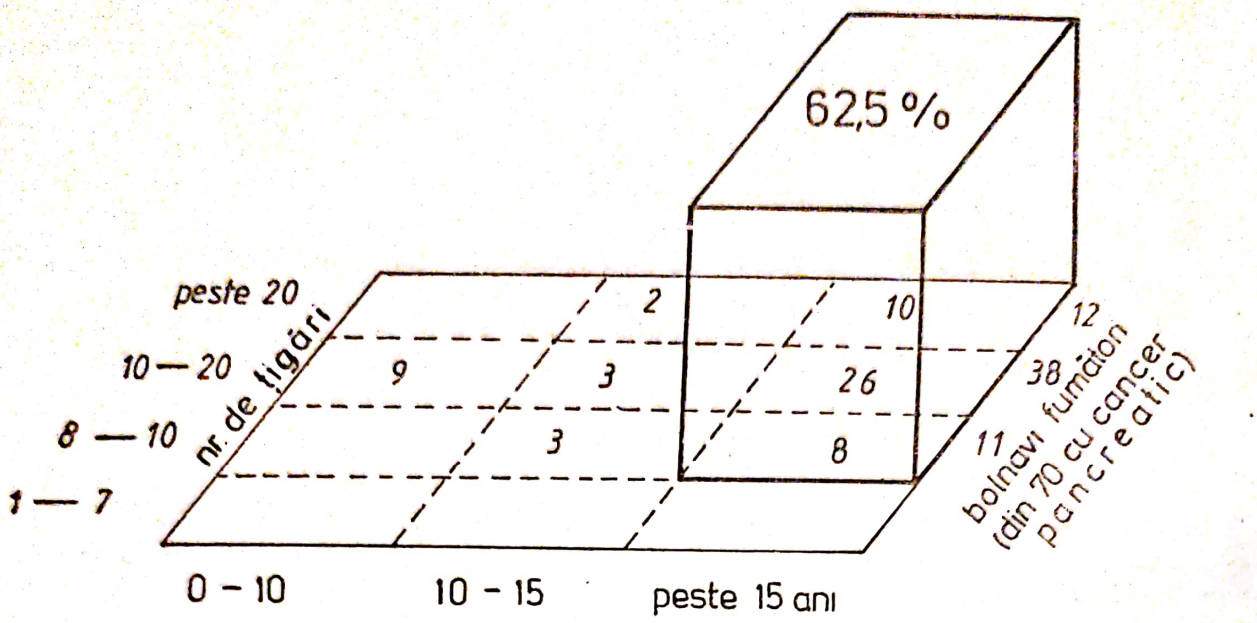


Fig. 58. Prevalența fumatului la bolnavii cu cancer pancreatic

martor (Hammont, 1966). Unele cercetări înregistrează efectul nociv al țigaretelor și pipei (Best, 1966), altele doar ale țigaretelor (Kahn, 1966; Wynder și colab., 1973). Nu se corelează cu tipul de tutun. Studii experimentale vin în sprijinul constatărilor epidemiologice și clinice (Morosco și Goeringer, 1980).

Din ancheta noastră rezultă că 62,5% din bolnavii cu cancer pancreatic au fumat minimum 8—10 țigări pe zi, cel puțin 15—20 ani (fig. 58).

Mecanismul oncogen al fumatului este complex, dar nu pe deplin elucidat. Agentul nociv poate fi nicotina, metaboliți ai nicotinei, nitrozaminele sau alte substanțe cu efect carcinogenetic din țigaretă. Experimental s-a constatat că aceste substanțe produc leziuni hiperplazice ductulare (Pour și colab., 1975; Andren-Sandberg și colab., 1985), considerate ca precanceroze (Kozuka și colab., 1979), și tulburări circulatorii (Wynder, 1973). Examenul morfopatologic al epiteliului ductular la persoane autopsiate, fumători de peste 15 ani, constată tulburări atipice ale nucleilor și leziuni hiperplazice (Fraumeni, 1975). Se consideră că nitrozaminele din țigară sînt dintre cei mai importanți factori oncogeni, fapt demonstrat experimental (Pour și colab., 1975; Hoffman și colab., 1976). În pancreas ajung direct după inhalare și absorbție sau indirect, trecînd prin etape intermediare de activare în ficat, excreție prin bilă și reflux duodeno ductular (Wynder, 1975). Nitrozaminele, nicotina sau metaboliții lor cresc lipidele serice, o cauză intermediară de carcinogeneză (Wynder, 1975). Efectele modificărilor funcționale secretorii, în special de bicarbonat, susținute în unele cercetări, (Bates, 1975) nu sînt încă bine fundamentate.

În mecanismul oncogenezei mai nou se invocă modificarea balanței proteaze/antiproteaze, prin activarea proteazelor și/sau supresia antiproteazelor, îndeosebi a alfa$_1$ antitripsinei, cauzată nu numai genetic, ci și de factori exogeni: fumat, alcool, dieta hiperlipidică (Morosco și Goeringer, 1980).

Sînt însă și studii relativ recente care infirmă influența nocivă a fumatului (Binstock și colab., 1983).

Rolul este sigur, dar ponderea lui variază în contextul pluricondiționării.

Alcoolul. Acțiunea agresivă a alcoolului asupra pancreasului este bine cunoscută, prin producerea inflamației acute și cronice. A fost postulat ca factor de risc al cancerului pancreatic doar în ultimele 3 decenii (Dörken, 1964), de cînd anchetele epidemiologice și observațiile clinice constată creșterea îngrijorătoare a producției și consumului de alcool paralel cu aceea a cancerului pancreatic. Studii retrospective și prospective semnalează alcoolismul cronic la 65% (Burch și Ansari, 1968) sau la 22% (Okuda și Ohnishi, 1981) în antecedentele bolnavilor cu cancer pancreatic. Se remarcă o corelație pozitivă cu cantitatea consumată pe zi și durata în ani. Riscul de îmbolnăvire pare că este de 2 ori mai mare la băutorii de alcool față de nebăutori, condiționată de sexul masculin (Ishii și colab., 1968). Rolul pancreatitei cronice ca etapă intermediară este o ipoteză discutată, diferențele statistice fiind mari: 1,6—25% (Gambill, 1960; Paulino-Netto și colab., 1960; Johnson și Zintel, 1963; Ansari și Burch, 1968). Ponderea aparține pancreatitei calcifiante (Ishii și colab., 1968, Lowenfels și colab., 1985).

Implicația etiologică singulară a alcoolismului este controversată întrucît, de cele mai multe ori, se asociază și alți factori de risc cu care acționează aditiv și sinergic: fumatul și alimentația hiperlipidică (Williams și Horm, 1977; Durbec și colab., 1983). Standardizînd efectele nocive ale alcoolului și fumatului există diferențe semnificative în favoarea celui de al doilea (Wynder și colab., 1973). Două studii experimentale infirmă acțiunea carcinogenetică a alcoolului (Pour 1984; Lawson, 1984). Într-un studiu pe un mare număr de alcoolici, incidența cancerului pancreatic a fost foarte mică (Monson și Lyon, 1975). Date recente semnalează chiar efectul protector al alcoolului, îndeosebi al vinului în doze moderate (Gold și colab., 1985).

În statistica noastră, semnalăm, la 45,8% dintre bolnavii anchetați, obiceiul consumului abuziv de alcool.

Ca factor de risc alcoolismul rămîne să fie verificat în observațiile ulterioare, probabil acțiunea sa este cumulativă acțiunii altor factori endogeni și exogeni.

Alimentația este ferm incriminată în carcinogeneza pancreatică. Un parametru dietetic care apare diferit între grupele populaționale cu frecvență mare și joasă a cancerului pancreatic este excesul de grăsimi animale (Segi și colab., 1969; Wynder și colab., 1973; Roebuck, 1983). Se înregistrează o corelație între rata crescută a mortalității din cancerul pancreatic și consumul excesiv de lipide (fig. 59).

Numeroase cercetări semnalează și alți factori alimentari cu efect posibil carcinogenetic: regimul hipercaloric (Wynder, 1975; 1976), carnea în exces (Hirayama, 1972; Ishii și colab., 1973), zahărul, laptele, ouăle (Lea, 1967), untul, pîinea albă (Gold și colab., 1985), uleiul de porumb (Birt și colab., 1981), cafeaua (MacMahon și colab., 1981; Benarde și Weiss, 1982). Aceasta din urmă a solicitat mult interes prin consumul relativ crescut pe plan mondial. Deși unele statistici înregistrează o strînsă corelație între doză și răspuns, condiționat inconstant de sex sau rasă, întrucît aproape întotdeauna se însoțește de fumat, a cărui efect carcinogenetic a fost bine documentat, se pune la îndoială caracterul său nociv asupra pancreasului. S-a mai relevat incidența crescută a cancerului pancreatic la consumatorii de cafea decofeinizată, demonstrînd probabilitatea carcinogenetică și a altor compuși ai cafelei (Lin și Kessler, 1981). Alte studii infirmă însă efectul său oncogen (Jick și Dinan, 1981; Gold și colab., 1985).

Sînt dovezi despre rolul protector al unor alimente: fructele, vegetalele, ceaiul, apa minerală (Gold și colab.,

Scanned with OKEN Scanner

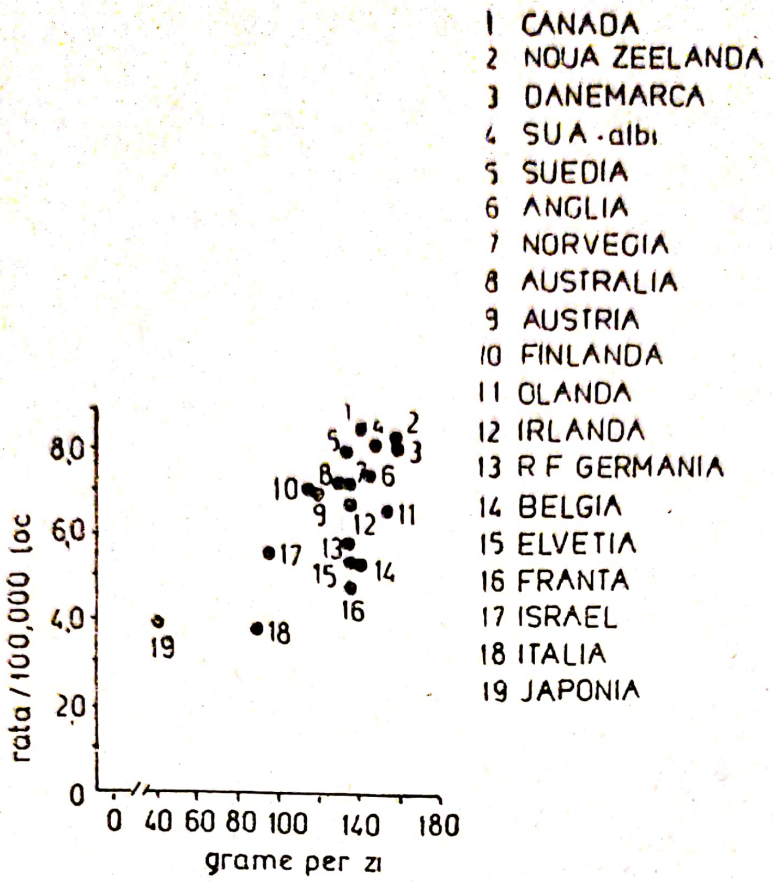


Fig. 59. Corelația dintre rata mortalității prin cancer pancreatic și consumul de lipide/zi (după L.Gordis și E. B. Gold, 1986)

1985), retinoidele (Longnecker și colab., 1982) care se pare că sînt consumate în cantități insuficiente.

Ancheta efectuată de noi nu relevă o condiționare alimentară specifică. Acțiunea carcinogenetică a unor alimente este incertă. Intră în discuție efectul nitrozaminelor și al precursorilor săi — nitriții folosiți în conservare (Morgan și Wormsley, 1973; Andren-Sandberg, 1985), modalități de preparare (Weisburger și Williams, 1975), excesul postalimentar de colecistochinină pancreozimină (cu rol în multiplicarea celulelor ductale) (Mainz și colab., 1973; Barrowman și Mayston, 1974), excesul de săruri biliare, colesterol (Schmidt și Lankis, 1978).

Radiațiile. Acțiunea carcinogenetică a radiațiilor este cunoscută. Dovezile clinice, apariția de cancere după iradierea terapeutică (Upton, 1978) și experimentale (Rossen și colab., 1961) sînt edificatoare. Totuși, după exploziile nucleare de la Hiroshima și Nagasaki, într-un interval de 20 de ani, nu s-au înregistrat cazuri mai frecvente de boală (Beebe și colab., 1970).

Boli cu risc crescut. Numeroase studii retrospective sau prospective, cît și autopsiile au identificat unele boli care premerg sau asociază cancerul pancreatic. Bolile ereditare au fost deja amintite: 30% din bolnavii cu pancreatită familială fac cancer pancreatic (Castleman și colab., 1972). Relația cauzală dintre pancreatita cronică și cancer a fost dovedită numai la forma calcifiantă. Studii retrospective relevă dezvoltarea cancerului pancreatic de la 9,4% (Howard și Jordan, 1960) la 24% (Paulino-Netto și colab., 1960) din bolnavii cu pancreatită cronică calcifiantă. Se pare că riscul de cancer

este dat de prezența calculilor pancreatici (Leger și colab., 1961, Johnson și Zintel, 1963). Relația inversă, cancer-litiază este rară, doar de 1,4% (Paulino-Netto și colab., 1960). Dimpotrivă, alte studii infirmă acțiunea agresivă, cu potențial malign, a calculilor, dezvoltarea lor înregistrîndu-se la mai puțin de 5% din bolnavii purtători de litiază pancreatică (Gambill, 1960). Totuși, comparativ cu incidența cancerului, raportată la persoanele sănătoase, aici procentul este mult mai mare. Posibila relație cauzală dintre pancreatita cronică și cancer este demonstrată de coexistența lor (Mikal și Campbell, 1950; Becker, 1978). Este posibilă aceeași condiționare etiologică, îndeosebi a alcoolului. Diabetul zaharat se asociază frecvent cancerului pancreatic. Relația cauză-efect este mult discutată. Studii epidemiologice relevă o rată a mortalității prin cancer la diabetici mai mare decît la nediabetici (Bocquet, 1972). Alte studii înregistrează diferențele statistice doar la femei (Kessler, 1970). S-a demonstrat, pe studii populaționale, creșterea ratei cancerului pancreatic paralel cu a diabetului (Marks, 1961). Incidența diabetului zaharat primar în cancerul pancreatic este apropiată cu aceea raportată la persoanele sănătoase. 20—35% din cancere se asociază cu diabetul zaharat, considerat ca secundar, de cele mai multe ori (Jakobsen și colab., 1985).

Asocierea cu afecțiunile biliare a fost semnalată mai frecvent la femei pentru litiaza biliară (Sampliner și colab., 1970) și colecistectomie (Wynder și colab., 1973). Este atribuită refluxului bilioduodenal în căile pancreatice, bogat în carcinogeni, care determină leziuni hiperplazice canalare, ipoteză argumentată prin incidența crescută a cancerului la nivelul capului pancreatic. Se mai presupune alterarea raportului proteaze/antiproteaze, prin creșterea enzimelor activate și supresia inhibitorilor (Morosco și Goeringer, 1980).

Recent, gastrectomia a fost inclusă în grupul factorilor de risc (Ross și colab., 1982; Mack și colab., 1986). S-au emis mai multe ipoteze: modificarea homeostaziei secreției pancreatice prin alterarea reglării neurohormonale, creșterea nitriților și nitrozaminelor în sucul gastric cu creșterea absorbției sau refluxului duodeno-pancreatic (Schilag și colab., 1980). Riscul crește cu vîrsta și intervalul de la operație (Maringhini și colab., 1987).

Rolul infecției nu este dovedit pentru dezvoltarea adenocarcinomului, ci a sarcomului și numai în condiții experimentale (Popken și Faughn, 1961). Acțiunea virală agresivă s-ar putea produce prin intermediul diabetului, în măsura în care acesta reprezintă un factor de risc (Steinke și Taylor, 1974).

Deprimarea reactivității imune a gazdei în fața unor antigene puternice a fost postulată ca un important factor de risc, dar și cu rol în precipitarea dezvoltării și extinderii tumorale (Haubrich și Berk, 1979).

Hipovitaminoza A, C și E poate avea rolul adjuvant în carcinogeneza pancreatică, cunoscîndu-se efectul lor protector împotriva carcinogenilor.

Alte asocieri morbide, dar insuficient demonstrate sînt: tumori endocrine pancreatice (Hartweit și Mahle, 1982) ovariene, uterine, de prostată, tiroidiene, endometrioză uterină (Haines și colab., 1982) ulcer, constipație cronică, ciroză hepatică, hepatită (Maringhini și colab., 1987). Astmul bronșic și bolile alergice în general (Potter, 1986) cît și amigdalectomia ar avea rol protector (Maringhini și colab., 1987).

În studiile noastre constatăm boli asociate la 28,4% dintre bolnavii cu cancer pancreatic. Mai frecvent înregistrate sînt următoarele: litiaza biliară la 3,3% din cazuri, pancreatita acută la 7,1%, diabetul zaharat, la 3,9%, pancreatita cronică la 2,7%, ciroza hepatică la 2,7%, hepatita cronică la 1,58%, cancerul gastric la 1,2%, ulce-

Scanned with OKEN Scanner

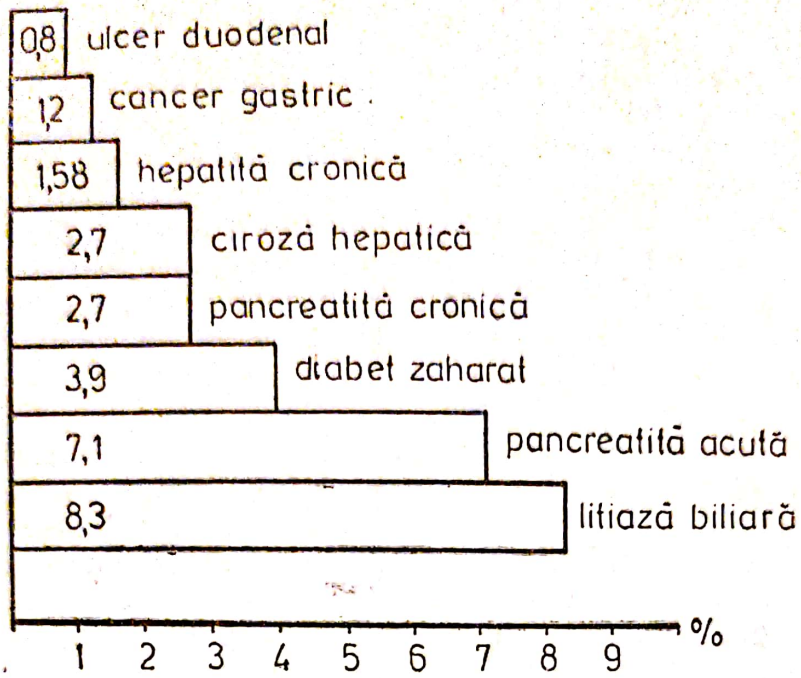


Fig. 60. Incidența bolilor asociate cancerului pancreatic

rul duodenal la 0,8% (fig. 60). Datele sînt superpozabile cu cele constatate de alți cercetători.

Se poate afirma că dintre factorii de risc enumerați, fumatul, cei ocupaționali (carcinogeni industriali), alimentari (alcoolul?) sau litiaza biliară (colecistectomia?) par să joace rolul predominant în carcinogeneza pancreatică.

I.2.1.2. MORFOPATOLOGIE

I.2.1.2.1. *ASPECTE MACROSCOPICE ȘI HISTOLOGICE*

În 60—85% din cazuri, adenocarcinomul ductular se dezvoltă în zona cefalică a pancreasului (Miller și colab., 1951; Bocquet, 1972; Becker, 1973; Joyeux și colab., 1987). Domină în apropierea coledocului intrapancreatic (regiunea supero-dorsală a capului) urmată de zona centrală și procesul uncinat (Klöppel, 1978). Dezvoltarea tumorii în apropierea coledocului și canalului Wirsung produce icter sau obstrucție canalară cu pancreatită acută sau cronică obstructivă. Localizarea corporeo-caudală sau difuză glandulară este mai puțin frecventă față de cea cefalică (Moroshi și colab., 1983).

Studiile noastre sînt superpozabile celor constatate de alți autori (tabelul LV).

Tabelul LV

Localizarea cancerului pancreatic. Studiu pe 100 de autopsii

Localizare	nr/100 autopsii (%)
cap	69
corp	6
cap + corp	5
coadă	7
multicentric	4
global	5
neprecizat	4
Total	100

Dimensiunile variază. Studii autopsice apreciază diametrul tumorilor cefalice în medie de 5—6 cm, iar corpo-

reo-caudale de 6—7 cm (Mikal și Campbell, 1950).

Apar la suprafața glandei ca proeminențe sau zone retractate. De obicei, sînt ovoide și bine delimitate de țesutul glandular. Formele infiltrative sau multifocale formează cu pancreasul o masă densă în care tumoarea este greu identificată. Pe secțiune, apare de culoare alb-gălbui sau alb-gri. Rar sînt prezente zone necrotice sau hemoragice, de obicei în formele slab diferențiate (Klöppel, 1985). Uneori este microchistică.

Histologia adenocarcinomului ductal depinde de gradul de diferențiere celulară. În formele bine diferențiate, structura este mult asemănătoare pancreasului normal (Loquvam și Russell, 1950), cu aspect tubuloglandular (Klöppel și Fitzgerald, 1986). Epiteliul „ductlike" și glandular este format din celule cuboidale sau cilindrice, producătoare de mucină, cu nuclei dispuși bazal, mulți și neregulați. Mucina canceroasă este o sialomucină, diferită de sulfomucina normală, element important de diferențiere histochimică a celor două țesuturi (Cubilla și Fitzgerald, 1984). Uneori, celulele epiteliale proliferează sub forma prelungirilor papilare sau cribriforme care, prin obstrucție canalară, determină microchiste de retenție. Stroma, formată din țesut fibrocolagen, este bine reprezentată, conferind tumorii consistență dură, schiroasă. În tumorile nediferențiate, structura tubulară este doar schițată, neregulată, cu epiteliu anaplazic. Stroma este foarte abundentă.

Dezvoltarea multicentrică a tumorii este apreciată la 15—38% din bolnavi (Sommers și colab., 1954, Ihse și colab., 1977). În 24% din cazuri s-au constatat, la cîțiva cm de tumoarea principală, cancer „in situ" sau o altă tumoare „de novo" (Cubilla și Fitzgerald, 1976; Klöppel și colab., 1980). Totuși, studii recente consideră că după linia de rezecție, Whipple, riscul existenței unei alte tumori este sub 5% (Klöppel și Ruckert, 1986).

Studii autopsice sau după rezecție identifică și alte modificări ale diferitelor structuri pancreatice alături de tumoarea primară. Astfel, leziunile hiperplazice ductale sînt mai frecvente la bolnavii cu cancer comparativ cu martorii (Cubilla și Fitzgerald, 1975, 1978), incidența lor crescînd cu vîrsta (Kozuka și colab., 1979). S-au constatat și alte leziuni benigne în apropierea tumorii sau la distanță: hipertrofia celulelor mucoase, metaplazia epidermoidă, atipii epiteliale. Potențialul malign al acestor displazii nu este verificat suficient, se pare că sînt urmarea unor procese iritative (Klöppel și Fitzgerald, 1986). Se mai descriu: focare displazice acinare (Longnecker și Craword, 1974) pancreatita cronică obstructivă, cu chiste de retenție, și leziuni fibroatrofice, calculi, pancreatita acută, atrofie lipomatoasă, tumori endocrine (Bommer și colab., 1980).

Adenocarcinomul ductal poate apare sub variate aspecte morfologice, diferite de cea „comună".

Adenocarcinomul mucinos sau *„coloid"* (Frantz, 1959; Cubilla și Fitzgerald, 1975) este hipersecretant de mucus, are suprafața gelatinoasă, coloidă, iar pe secțiune, microchistică; este mai frecventă la bărbați, la vîrste înaintate.

Carcinomul adenoscuamos (carcinom scuamos, mucoepidermoid, adenoacanthom) (Miller și colab., 1951, Ishikawa și colab., 1980) este format din elemente glandulare producătoare de mucus și celule epidermoide. Uneori, conține și celule nediferențiate. Localizarea și aspectul macroscopic este asemănător adenocarcinomului.

Carcinomul cu celule mari, gigante sau pleomorf, repartizat în egală măsură în cele trei zone ale pancreasului, este o tumoare, în general, de dimensiuni mai mari, de culoare gri, cu multiple arii de necroză; histologic

se pun în evidență celule gigante, sarcomatoide și ductale; țesutul fibros dispus pericelular este sărac.

Extinderea tumorii se realizează prin invazie locală, diseminare limfatică, hematogenă sau perineurală. De cele mai multe ori, la data stabilirii diagnosticului, tumoarea este mare, infiltrată în pancreas, zona peripancreatică, îndeosebi posterioară, sau în organele din jur — duoden, stomac, mezenter etc. Metastazează în ganglionii locali, ficat, peritoneu, plămîni, mai puțin frecvent în suprarenală, oase, duoden, stomac, rinichi, vezica biliară, splină, intestin, pleură, diafragm și rar în sistemul nervos, inimă, pericard, glande genitale, ombilic, rect (Frantz, 1959). În general, carcinomul capului metastazează în ficat, plămîni și pleură, iar corporeo-caudal, în peritoneu. Totuși în 5—15% din autopsii nu s-au găsit metastaze (Mikal și Campbell, 1950, Klöppel, 1984).

1.2.1.2.2. *MODIFICĂRI INFRASTRUCTURALE*

Clasificarea anatomică în forme înalt diferențiate, slab diferențiate și anaplastice (Cubilla și Fitzgerald, 1975) nu a permis o bună corelație între gradația tumorală, metastazare și prognostic. Utilizînd ca criteriu diferențierea glandulară, dimensiunile nucleare și anaplazia, în combinație cu activitatea mitotică, se propune o nouă clasificare în trei grade de malignitate care se corelează cu timpul de dublare tumorală, durata scursă între instalarea simptomatologiei și stabilirea diagnosticului și prognostic (Kern și colab., 1985).

Caracteristica generală a carcinoamelor pancreatice este reacția desmoblastică (Klöppel, 1984), adică capacitatea celulelor tumorale de a induce formarea de țesut conjunctiv în și în jurul formației tumorale (fig. 61a) și la nivelul metastazelor.

Gradul I de malignitate cuprinde tumori cu înalt grad de diferențiere, cu o structură asemănătoare cu a ductelor interlobulare normale. Celulele sînt polarizate (Fig. 61b), prezentînd numeroși microvili care se proiectează în spațiul luminal și granule secretorii în citoplasma apicală. Secreția se face la nivelul polului apical („descărcare monotopică"). În spațiul luminal se află numeroase vezicule mici cu suprafața netedă și „bule" citoplasmatice mari, legate de membrana citoplasmatică (fig. 61c), avînd semnificația descărcării granulelor secretorii cu conținut de mucoproteine prin procesul de exocitoză, dar și a eliberării de material membranar și constituenți citoplasmatici (Kern și colab., 1986, 1987).

Nucleii sînt profund modificați, picnotici, cu contur neregulat (Fig. 61c) cu spațiul intermembranar dilatat. Reticulul endoplasmic este dilatat cu tendință la vacuolizare, iar mitocondriile balonizate. În unele celule, se întîlnesc foarte numeroase mitocondrii (Fig. 61c) conferindu-le un aspect asemănător cu al celulelor centroacinare sau ductale („oncocite") (Lieber, 1987).

Gradul II de malignitate se caracterizează prin dezorganizarea laminei bazale și pierderea polarității celulare, la care se adaugă formarea de spații luminale în interiorul celulelor tumorale. Datorită pierderii polarității, cu prezența de microvili, atît la polul apical, cît și cel bazal (Fig. 61d), se produce o descărcare „politopă" de mucoproteine și constituenți membranari în spațiul luminal și interstițial. Descărcarea constituenților membranari și materialului secretor în spațiul interstițial, cu drenarea lor consecutivă în curentul limfatic și circulator, are repercusiuni diagnostice, prin apariția produșilor tumorali în circulație (Metzgar și colab., 1984). Fenomenul se află în strînsă corelație cu pierderea raportului normal al membranei bazale a celulelor tumorale cu lamina bazală a matricei

Scanned with OKEN Scanner

extracelulare, datorită unor modificări a interacțiunii specifice între celula tumorală și matricea extracelulară prin pierderea unor receptori specifici pentru constituenții țesutului conjunctiv interstițial: laminină, colagen I, II, III, fibronectină (Kleiman și colab., 1981).

Gradul III de malignitate cuprinde tumorile cele mai puțin diferențiate, în care celulele tumorale izolate sau în grupuri, cu forme neregulate amiboidale prin pierderea coeziunii intercelulare, sînt separate de țesut conjunctiv, distribuit difuz.

Activitatea secretorie este minimală, în citoplasmă se găsesc cîteva granule electronodense; celulele au o pronunțată activitate de endocitoză (Kern și colab., 1987).

I.2.1.3. TABLOU CLINIC

Analize exhaustive retrospective ale tabloului clinic pe grupe mari de bolnavi cu cancer pancreatic (Gambill, 1970; Braganza și Howat, 1972; Gudjonsson, 1978) constată două perioade evolutive delimitate doar de momentul precizării diagnosticului: premergătoare stabilirii diagnosticului, „debutul", și cea care corespunde etapei diagnostice și ulterioare „de stare". Recunoașterea lor are o importanță practică: stabilirea vechimii boli, deci cu probabilitate, și a stadiului evolutiv, impune o seamă de teste și indică conduita terapeutică corespunzătoare.

Debutul insidios cuprinde simptome nespecifice, polimorfe, intermitente, în general bine suportate de bolnavi și care nu atrag atenția asupra suferinței de organ. Statistic, mai frecvent se înregistrează dureri abdominale la 75—80% sau în regiunea lombosacrată la 31—58%, scădere din greutate la 67—75%, scăderea poftei de mîncare la 50—85%, grețuri la 10—62%, icter la 25—42%, astenie la 31%, diabet zaharat la 10—75%, febră la 66%, constipație la 34%, diaree la 12%, adenopatie latero-cervicală la 1—8% din cazurile de cancer pancreatic (Hațieganu, 1955; Gambill, 1970; Gudjonsson și colab., 1978; Malagelada, 1979; Moossa și Levin, 1981). De cele mai multe ori domină doar 2—3 simptome. Dificultatea stabilirii diagnosticului este și mai mare cînd tabloul clinic sugerează litiaza biliară, colecistita acută sau ulcerul duodenal, boli care pot coexista.

Mult mai rar, la 1—8% din cazuri (Faintuch și Levin, 1986), în aparentă sănătate sau pe fondul unor modificări generale (astenie, scăderea poftei de mîncare, scădere din greutate) apar manifestări acute, inaugurale, fără specificitate de organ, cum sînt: hemoragia digestivă superioară (eroziuni gastrice sau duodenale prin procesul infiltrativ neoplazic, obstrucția venei splenice cu varice esogastrice rupte, wirsungoragie) (Lamonte și colab., 1962), tromboflebita superficială, migratorie și recurențială (Howard și Jordan, 1977), noduli hipodermici și artrita febrilă (MacMahon și colab., 1965; Mac Donalad, 1977), decompensarea diabetului zaharat fără o cauză evidentă (Cohen, 1965), tulburări psihice (agitație, stări confuzionale, depresie) (Yaskin, 1931), colica biliară și angiocolită, pancreatită acută.

Analizînd retrospectiv manifestările clinice la 68 de bolnavi cu cancer pancreatic internați în clinica noastră, se constată predominanța manifestărilor generale, vagi: astenie, scăderea poftei de mîncare, scădere din greutate, cu evoluție lent progresivă. Pe acest fond apar, la jumătate dintre bolnavi, dureri abdominale în epigastru, paraombilical și în hipocondrul stîng sau drept cu caracter de jenă, rar colicative. Icterul apare ca primă manifestare cu sau fără acuze generale, sau în contextul colicii „biliare" (tabelul LVI).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul LVI

Manifestări clinice de debut ale cancerului pancreatic

Manifestări clinice	nr. bolnavi	%
Scădere din greutate	62	91,1
Scăderea poftei de mîncare	58	85,2
Greţuri	56	82,3
Balonări	56	82,3
Dureri abdominale	32	47
Dureri lombare	25	36,7
Icter	24	32,2
Constipaţie	18	26,4
Diaree	8	11,7
Hepatomegalie	4	5,8
Colică biliară	2	2,9
Pancreatită acută	2	2,9

De la debutul manifestărilor clinice pînă la precizarea diagnosticului trec în medie 4—6 luni (Haubrich şi Berk, 1979; Borman, 1986), cu diferenţiere după localizare: 16,6 săptămîni pentru cancerul cefalic şi 16 săptămîni pentru localizarea corporeo-caudală (Braganza şi Howat, 1972).

În studiul nostru se constată că primele simptome preced stabilirea diagnosticului cu 3 săptămîni — 2 ani, în medie cu 16,8 săptămîni (nu s-a luat în calcul durata de 2 ani, înregistrată la un singur bolnav).

În perioada de stare se distinge tabloul clinic al cancerului de cap, corp şi coadă.

În localizarea cefalică domină sindromul icteric, cu caracter colestatic, cu prurit, colurie, scaune decolorate, steatoree, cu sau fără dureri abdominale, hepatomegalie (80%) (Faintuch şi Levin, 1986), vezica biliară mare, destinsă, palpabilă (semnul Courvoisier-Terrier) (30%) (MacDonald şi colab., 1977).

Cancerul de corp pancreatic realizează sindromul pancreatico-solar cu dureri epigastrice şi/sau în regiunea coloanei lombare continue sau în crize; rar, prin compresia sau tromboza venei splenice se poate realiza sindromul hipertensiunii portale segmentare, cu complicaţiile corespunzătoare (14%) (Faintuch şi Levin, 1986).

Cancerul părţii caudale a pancreasului are tabloul clinic nespecific, dependent de mărimea tumorii. Durerea este localizată în hipocondrul stîng, de obicei continuă, cu caracter de jenă, acompaniată de constipaţie, diabet zaharat, tromboflebita migrantă (semnul Trousseau), sindrom dispeptic nespecific şi fenomene generale.

Manifestările clinice înregistrate de noi sînt trecute în tabelul LVII.

Tabelul LVII

Manifestările clinice ale cancerului de pancreas

Manifestări clinice	Nr. bolnavi	%
Scădere din greutate peste 10%	68	100%
Astenie	68	100
Dureri abdominale (intensitate diferită)	68	100
Greţuri	62	91,1
Icter	59	86,7
Prurit	59	86,7
Balonări	56	82,3
Palparea tumorii	16	23,5
Hepatomegalie	8	11,7
Vezica biliară palpabilă	8	11,7
Diabet zaharat	5	7,35
Febră	4	5,8
Noduli hipodermici	1	1,4

I.2.1.4. DIAGNOSTIC

Se sugerează diagnosticul de cancer pancreatic în prezenţa unei constelaţii de manifestări clinice cu istoric scurt şi evoluţie lent progresivă: icter obstructiv, scădere din greutate peste 10%, durere inexplicabilă în etajul abdominal superior sau regiunea lombară, dispepsie vagă, nesistematizată, diabet zaharat (recent şi fără antecedente

Scanned with OKEN Scanner

familiale), steatoree, pancreatită acută „idiopatică" la o persoană peste 40 de ani (Moossa și colab., 1981). Pentru precizarea diagnosticului sînt necesare teste cu înaltă sensibilitate și specificitate. Investigațiile se aplică într-o anumită secvență ținînd seama de necesitatea răspunsului la 3 întrebări care se pun în suspiciunea clinică de cancer pancreatic:

1. Este pancreasul normal? — se indică ecografic și/sau CT.
2. Are pacientul cancer pancreatic? — se face examenul citologic pe material recoltat prin CPRE aspirativă, după stimularea cu secretină, și pe fragmentul de țesut obținut prin biopsia pancreatică aspirativă transcutanată dirijată ecografic; se determină markerii tumorali.
3. Cît de extinsă este tumoarea? — se răspunde prin ecografie, CT, examen radiologic (pasaj baritat, angiografie).

Acuratețea diagnosticului crește folosind întreaga baterie de teste, judicios și la momentul potrivit (fig. 62).

I.2.1.4.1. *EXAMINĂRI RADIOLOGICE*

Aportul examinărilor radiologice în diagnosticul cancerului pancreatic este neuniform, în contextul unor multiple posibilități care includ: radiografia abdominală fără o pregătire prealabilă, explorarea gastroduodenală cu soluție baritată, explorarea căilor biliare (colangiografie percutană transhepatică), angiografia, flebografia.

Radiografia abdominală pe „gol" poate evidenția calcifieri ductale, care se asociază cancerului pancreatic în 2—3,7% din cazuri (Paulino-Netto și colab., 1960; Robinson și colab., 1970).

Explorarea gastro-duodenală cu bariu este indicată pentru excluderea unei suferințe a tubului digestiv proximal și pentru aprecierea mărimii și extinderii tumorii. Aportul diagnostic este modest, modificările organelor peripancreatice apreciază de fapt nerezecabilitatea tumorii. Stomacul este deformat în 15% din cancerele pancrea-

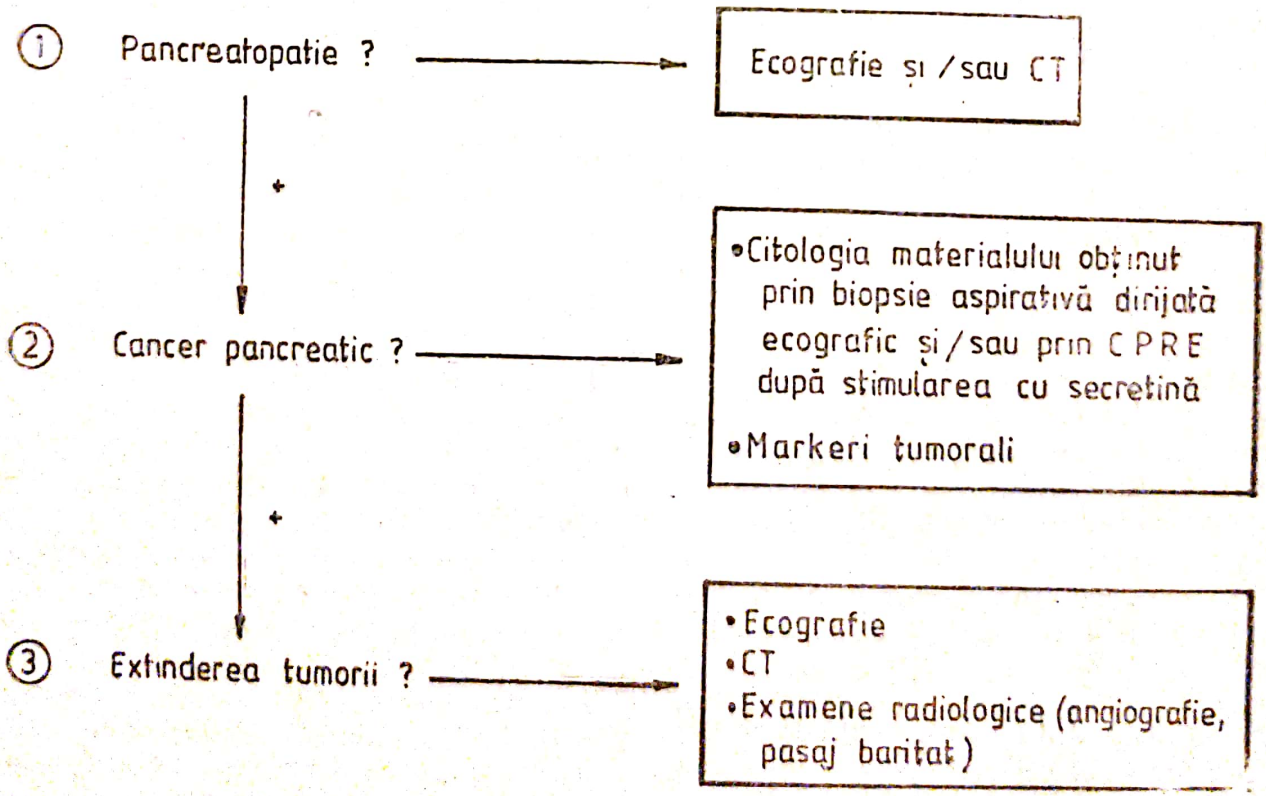


Fig. 62. Algoritm de diagnostic în cancerul pancreatic

tice, indiferent de localizare (Guien și Camatte, 1971), ajungînd la peste 50% în cancerul de corp (Salik, 1961). Localizarea cefalică comprimă și infiltrează antrul care devine rigid, îngustat, neregulat, cu ulcerații sau lacune; în localizarea corporeo-caudală deplasează fața posterioară a stomacului mărind spațiul retrogastric. Varicele esogastrice se pot evidenția cu pastă baritată. Duodenul este modificat la 74—83% din bolnavii cu cancer pancreatic (Salik, 1961; Mani și colab., 1966). În cancerul rezecabil, se constată modificări ale duodenului doar la 21% dintre pacienți (Perez și colab., 1965). Modificările: lărgirea cadrului duodenal, stenoze, deplasări segmentare sau mai extinse, mucoasa neregulată, margini spiculiforme, dublu contur nu sînt patognomonice. Duodenografia hipotonă detaliază mucoasa și peretele intern al duodenului, oferind informații ale regiunii ampulare și ale capului pancreatic. Semnul Frosberg („epsilon" pe marginea internă a D_2) corespunde modificării zonei ampulare.

Colangiografia percutană transhepatică se indică în icterul colestatic cu dilatarea căilor biliare intrahepatice pentru evidențierea sediului obstacolului. Cancerul pancreatic realizează o stenoză coledociană distală completă sau incompletă cu dilatarea retrogradă a căilor biliare. Se diferențiază de pancreatita cronică prin absența leziunilor de tranziție. Sensibilitatea și specificitatea tehnicii este de 96—100% în cancerul cefalic (Ferrucci și colab., 1976; Pereiras și colab., 1977; Freeny și Ball, 1981). Complicațiile sub 1% sînt dezavantaje nesemnificative (Okuda și colab., 1974).

Arteriografia (angiografia) este deosebit de utilă în diagnosticul tumorilor mici sub un cm (Aryama și colab., 1974), pentru diferențierea de pancreatita cronică pseudotumorală, identificarea tumorilor procesului uncinat și pentru aprecierea rezecabilității. Indicațiile sînt limitate doar cînd celelalte tehnici sînt ineficiente. Angiografia selectivă (trunchiul celiac, artera mezenterică superioară) înregistrează o sensibilitate diagnostică de 70—73% (Moossa și Levin, 1979; DiMagno și colab., 1977), iar supraselectivă (arterele pancreaticoduodenale, gastroduodenale, artera dorsală a pancreasului, artera splenică) o acurateță de 90—100% (Freeny și Ball, 1978; Rösch și Keller, 1981). Dezavantajele se referă la invazivitate, cost crescut, necesitatea unui echipament și personal tehnic superior.

Modificările arterelor pancreatice sînt condiționate de mărimea tumorii. Infiltrarea, încarcerarea, compresia arterelor mari pe o arie limitată, de dimensiuni diferite, cu neregularități de calibru, stenoză, indică tumori mari, nerezecabile. 50% dintre tumori sînt bogat vascularizate cu vase de neoformație, tortuoase, dispuse neregulat, care nu răspund la agenții farmacodinamici vasoconstrictori. Tumorile mici se recunosc prin modificarea arhitecturii vasculare intrapancreatice fără afectarea vaselor mari; dimensiunea redusă a arterelor pancreatice limitează acurateța tehnicii la 58% pentru tumorile foarte mici, rezecabile (Sozuki și colab., 1979).

Timpul venos al angiografiei poate evidenția, în tumorile mari, stenoze venoase și circulație colaterală.

Angiografia este indicată și pentru evidențierea metastazelor.

Diagnosticul diferențial angiografic se face cu pancreatita cronică (modificări difuze, artere sub formă de „șirag de mărgele"), cu ateroscleroza (procesul lezional cuprinde arterele mari care au îngustări și neregularități de calibru, extinse pe o arie mai mare).

Complicațiile sînt reduse, apreciate la 0,5—1,5% (Guien, 1979). Se contraindică în ateromatoza aortei, discrazii sanguine sau starea generală alterată, care nu permite examinarea în bune condiții.

Scanned with OKEN Scanner

Flebografia și-a pierdut din importanță la introducerea arteriografiei. Cateterizarea selectivă a venelor pancreatice oferă rezultate încurajatoare cu acuratețe mai mică decît a angiografiei (Göthli și colab., 1974).

I.2.1.4.2. *ULTRASONOGRAFIA*

Semiologie ecografică. Ultrasonografia se înscrie ca una dintre cele mai valoroase metode de explorare ce oferă cu rapiditate informații privitoare la morfologia pancreasului. În patologia tumorală, ecografia este indicată pentru precizarea aspectului morfologic solid sau chistic, a localizării, extinderii locale și la distanță sau monitorizarea după rezecție. Suspiciunea de tumoare pancreatică se pune pe baza modificărilor de structură, contur, volum, formă și/sau modificarea organelor de vecinătate determinate de compresiunea tumorală, invadare sau diseminare (Weil și colab., 1975; Silver, 1978; Wright și colab., 1979; Stuck și Silver, 1981; Lencu și colab., 1983).

Pentru acuratețea examinării, se analizează fiecare element semiologic, iar interpretarea se face prin coroborarea lor. Modificarea volumului și formei pancreasului este semnalată în aproape toate pancreatopatiile. Permite stabilirea suferinței de organ fără aprecierea substratului etiologic. În cancer, modificarea poate fi localizată, limitată, realizînd „sindromul tumoral", sau difuză, în formele infiltrative sau în pancreatita acută asociată. Modificarea ecostructurii pancreatice sugerează, cu probabilitate, diagnosticul. În cancer, ecostructura are un aspect hipoecogen față de a pancreasului normal, uneori cu zone ecodense în interior, realizînd așa-numitul aspect „semisolid". Rar în tumorile mici, ecostructura este hiperecogenă. Modificările conturului sînt patognomonice afecțiunilor cauzale. În cancer, conturul este neregulat, policiclic, îndeosebi în tumorile mari; interfața posterioară este ștearsă, element semiologic cunoscut sub numele de „semnul ștergerii". În concluzie, diagnosticul de tumoare pancreatică presupune modificarea volumului și formei pancreasului într-o zonă limitată, localizată — „sindrom tumoral", rar difuză, ecostructura scăzută, adesea cu zone ecodense în interior, contur neregulat și/sau dispariția delimitării posterioare. Modificarea organelor vecine realizată prin compresie (ax spleno-portal lărgit, coledoc dilatat, vezica biliară destinsă, Wirsung bine vizibil sau dilatat), invadare sau diseminare metastatică (ganglionară, hepatică) sînt uneori singurele modificări ecografice sau asociate cu celelalte. La momentul stabilirii diagnosticului, sînt prezente la 85% dintre pacienți (Moossa și Levin, 1979).

În studiile noastre, am constatat mai frecvent imagine hipoecogenă cu zone ecodense în interior, dar mai puțin reflectogene decît țesutul pancreatic, cu aspect „semisolid", localizată, cu conturul neregulat și interfața posterioară puțin marcată fără delimitare netă de vasele posterioare — „semnul ștergerii" (fig. 63). Mult mai rar (14%), am constatat și alte aspecte sugestive pentru cancerul pancreatic: zonă cu densitate mai scăzută decît a pancreasului, limitată și înconjurată de un halou tronsonic (dată de pancreatita acută peritumorală); pancreas mare cu contur neregulat fără delimitare netă de segmentele vasculare, uneori cu prelungiri pseudopodice (cancer masiv, infiltrativ) (fig. 64); imagine hipoecogenă cu întărirea feței anterioare. În 75% din cazuri, se constată modificări ale organelor de vecinătate (fig. 65; 66).

Valoare diagnostică

Experiența investigatorului și modernizarea aparatelor a permis, de-a lungul anilor, progresiv, creșterea acu-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul LVIII

Acuratețea diagnostică a ecografiei în cancerul pancreatic

Autori	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)	Val. predictivă poz. (%)	Val. predictivă neg. (%)
DiMagno și colab., 1977	74	84	78	79
Moossa și Levin 1979	82	84	77	88
Pollock și Taylor 1981	94	96	84	99
Lencu și colab., 1987	82	81	84	75

rateței diagnostice a acestei tehnici (tabelul LVIII).

Cauzele care au împiedicat vizualizarea pancreasului, necesitînd examinări repetate, au fost obezitatea, ascita, aerocolia, prezența bariului în tractul digestiv, iar în identificarea tumorii, dimensiuni sub 2 cm sau prezența unor leziuni difuze de pancreatită acută sau cronică.

Diagnosticul diferențial al modificărilor ecografice nu este ușor, de cele mai multe ori se poate trânșa prin coroborarea cu datele clinice, cum sînt: pancreatita acută cu modificări limitate, pseudochistul în formare, pancreatita cronică recurențială, pancreatita cronică cu chiste de retenție.

Combinarea ecografiei cu biopsia aspirativă percutană cu ac fin asigură precizarea rapidă a diagnosticului în cazurile incerte, pentru diferențierea de pancreatita cronică pseudotumorală, pentru stabilirea tipului histologic de cancer și pentru precizarea stadiului bolii, respectiv identificarea extinderii ganglionare și hepatice. Introdusă de Christoffersen și Poll în 1970, biopsia aspirativă percutană realizează preoperator o acuratețe diagnostică de 90%. Ulterior, aceeași tehnică se folosește sub ghidaj prin angiografie selectivă (Oscarson și colab., 1972), ecografie (Hanke, Holm și Koch, 1975) și CT (Haaga și Alfidi, 1976). Se ajunge la o acuratețe de aproape 100% și fără rezultate fals pozitive. Complicațiile sînt rare: pancreatita acută (sau numai amilazurii trecătoare), hematoame, peritonita, diseminarea tumorii.

Ecografia endoscopică, tehnică mai nou introdusă, se indică în suspiciunea leziunilor mici sub 2 cm. Se pare că acuratețea diagnostică este mai mare decît a ecografiei convenționale, CT, CPRE și angiografiei (Fukuda și colab., 1984).

I.2.1.4.3. *TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ* (CT)

Semiologie tomografică

Se descriu în literatura de specialitate un mare număr de semne CT de tumoare pancreatică. Nici unul dintre ele, luat izolat, nu permit un diagnostic de siguranță. Asociate pot spori notabil acuratețea diagnosticului pozitiv. Definirea entității de carcinom pancreatic primitiv se face grație următoarelor semne:

— *Mărirea de volum a pancreasului* este semnificativă atunci cînd este limitată la un anumit segment sau cînd apare configurată sub forma unui nodul. Mărirea difuză a întregului organ este contraargument pentru carcinom sau poate fi interpretată ca fiind expresia unui epifenomen și anume a componentei pancreatitice asociate. Izolarea nodulului tumoral în pancrea-

sul difuz mărit este cel mai adesea imposibilă.

— *Modificarea formei și (sau) conținutului pancreasului.* Apariția unei mase focalizate, cel mai adesea numită „nodul", se traduce prin bombarea ei excentrică pe una din fețele sau marginile pancreasului. Aspectul este variabil în funcție de localizare: la nivelul corpului (fig. 67) și cozii (fig. 68), nodulul se vizualizează ca o boselură pe contur (cel mai bine vizibilă pe conturul ventral), la nivelul capului (fig. 69), efectul este o mărire globală, nesistematizată a segmentului respectiv, iar procesul uncinat capătă aspect polilobar. Modificările de formă sau contur sînt relativ ușor de pus în evidență pe corp sau coadă și la indivizi cu grăsimea peripancreatică păstrată, în schimb modificările de cap și proces uncinat sînt greu evidențiabile. Analiza de structură a segmentului bombat este de mare ajutor. Dispariția septurilor dintre foliculii glandulari, pe toată suprafața secțiunii axiale a nodulului, și iodofilia lui diferită sînt criterii de diagnostic tumoral malign.

— *Modificările de densitate* sînt caracteristice numai tumorilor necrozate sau celor chistice. (fig. 70) Tumoarea cu perete gros și centru fluid nu se poate diferenția de chistele sau pseudochistele infectate sau hemoragice. Contrastul evidențiază zona avasculară centrală înainte de fluidificarea ei.

— *Dispariția grăsimii peripancreatice.* Extinderea țesutului tumoral dincolo de limita glandei face ca grăsimea să fie înlocuită cu țesut dens. Conturul pancreasului apare șters, interfața de demarcație cu grăsimea incertă, iar rapoartele cu organele limitrofe falsificate, în sensul intimizării lor. Riscul de interpretare fals pozitivă a acestor rapoarte este foarte mare. Reducerea grosimii stratului adipos peripancreatic, prin emacierea bolnavului, poate avea efecte similare, prin dificultățile de separare între ele a două viscere limitrofe, cu densități apropiate.

— *Interesarea pachetelor vasculare și a ganglionilor limfatici.* Toate formațiunile vasculare arteriale sau venoase din zonă pot fi deplasate sau trombozate prin includerea în tumoare. Contactul tumorii cu vasele se face prin intermediul grăsimii perivasculare. Spațiul perivascular apare obstruat, înlocuit de material dens. Este unul dintre criteriile diagnostice de bază în afirmarea malignității și a neoperabilității unei tumori pancreatice.

Metastazele hepatice apar la cca jumătate din cancerele pancreatice. Adeseori se văd metastazele și nu se vede tumoarea. Sînt mici, multiple, hipodense, distribuite egal în tot parenchimul. Nu necesită explorare sistematică de contrast.

Semnele asociate însumează o serie de modificări nespecifice cancerului în sine, reprezentînd efectul unor tumori mici asupra structurilor limitrofe, adică asupra canalelor biliare și pancreatice și asupra pancreasului neafectat în procesul tumoral: a) dilatația de căi biliare constituie un trasor perfect pentru localizarea tumorii, aceasta trebuie căutată la locul de decalibrare; are avantajul unor mai bune posibilități de analiză morfologică a segmentului cefalic pancreatic și a coledocului inclus; CT nu poate face diferența dintre un ampulom waterian și o tumoare cefalică nodulară, dar poate preciza natura obstrucției; b) dilatația de canal Wirsung, neregulată, cu diametrul în scădere progresivă dinspre cap spre coadă, fără decalibrări pe parcurs; c) formațiunile chistice pot apare în pancreasul cu neoplasm ca epifenomen sau pot reprezenta chiar tumoarea; d) semnele de pancreatită cronică: nodulii, chistele și calcificările pot coexista cu un carcinom pancreatic a cărui vizualizare și în special diferențiere devine problematică. Calcificările sînt caracteristice leziunilor inflamatorii, adeno-

Scanned with OKEN Scanner

patiile și metastazele hepatice certifică existența unui cancer. Asocierea de leziuni este de natură să complice mult tehnica de diagnostic și să sporească șansele de fals; e) ascita este un semn neobișnuit pentru cancerul pancreatic. Indicația de explorare CT, în căutarea neoplasmului pancreatic drept sursă a unei ascite neoplazice, apare ca o exagerare.

În afara adenocarcinomului pancreatic, un mic procent de tumori pancreatice sînt de altă natură: tumori cu punct de plecare în celulele insulelor pancreatice și tumori chistice. Tumorile insulare pancreatice atunci cînd sînt secretante își dezvăluie existența la dimensiuni foarte mici și fiabilitatea examenului CT este mică. În cazuistica noastră nu am reușit să obținem vizualizarea corectă a tumorilor cu toate că datele operatorii ulterioare au confirmat existența unor tumorete patente. Dimensiunile mari au permis descrierea unor caractere particulare CT și anume: aspectul intens vascularizat, pseudoanginomatos, al nodulilor tumorali și prezența calcificărilor micronodulare multiple. Și la acest tip de tumori pancreatice, metastazele hepatice se văd înainte de tumoarea propriu-zisă. Tumorile chistice pot îmbrăca oricare din aspectele chistice pancreatice. Aspectul de chistadenocarcinom este acela al unui chist mucilaginos, cu pereți groși și neregulați, cu densitate de apă, fără calcificări. Diagnosticul etiologic este imposibil fără de BAF (biopsia cu ac fin).

Valoare diagnostică

Analiza valorii diagnostice a CT în cancerul pancreatic indică o bună specificitate și sensibilitate (tabelul LIX), dar se înregistrează în egală măsură și rezultate fals pozitive (pînă la 40%) (Fitzgerald și colab., 1978) și fals negative datorită semiologiei ecografice în mare parte nespecifice. Puncția aspirativă cu ac fin ameliorează mult performanța metodei.

I.2.1.4.4. *COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETROGRADĂ ENDOSCOPICĂ*

Semiologia CPRE în cancerul pancreatic. Modificările pancreatogramei în cancerul pancreatic sînt sintetizate în fig. 71. Sînt deosebit de sugestive deplasarea Wirsungului (fig. 72) și obstrucția biliară (fig. 73). Prin utilizarea CPRE, performanța diagnostică, în cancerul pancreatic s-a îmbunătățit substanțial (tabelul LX).

Într-un studiu pe 50 de cazuri, diagnosticul real de pancreatită cronică sau cancer pancreatic a fost înregistrat prin CPRE cu o rată de 60—80%. Adăugarea informațiilor clinice a condus la creșterea acestei rate pînă la 94% la bolnavii cu pancreatită cronică și de numai 73% la cei cu cancer pancreatic (Cotton și Reuben, 1977). Speranțele de reducere a procentajului de erori au fost puse pe seama introducerii practicării în mod curent a tehnicilor de citologie a sucului pancreatic aspirat în timpul efectuării CPRE (Endo și colab., 1974), precum și a noilor tehnici introduse ulterior, respectiv aceea a

Tabelul LIX

Valoarea diagnostica a CT în cancerul pancreatic

Autor	Sensibilitate	Specificitate	Valoare predictivă	
			Test poz.	Test neg.
Moosa și Levin., 1979	77	82	73	85
Go și colab., 1981	79	64	76	78

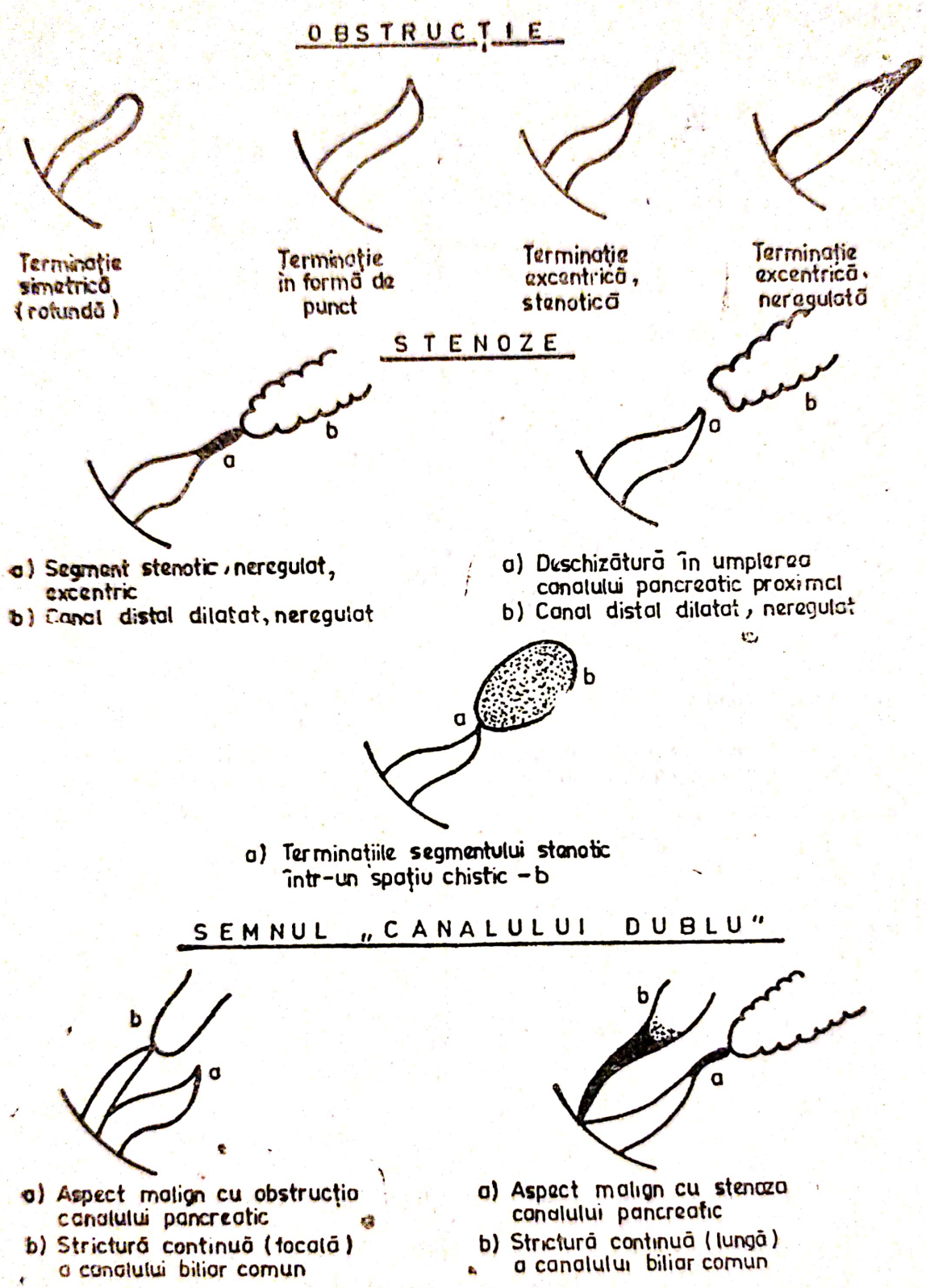


Fig. 71. Schema modificărilor pancreatogramei în cancerul pancreatic (după A. R. Moosa și B. Levin)

canulării și perierii canalului pancreatic, prin aceasta existînd și posibilitatea dozării antigenului carcinoembrionar (Blackstone și colab., 1974).

Diagnosticul diferențial între cancerul pancreatic și pancreatita cronică prin CPRE. Aproximativ 10% și chiar mai mult din pancreatogramele efec-

Tabelul LX

Valoarea diagnostică a CPRE în cancerul pancreatic (după Freeny și Ball, 1978)

Sensibilitate	94%
Specificitate	97%
Valoarea predictivă a unui test pozitiv	83%
Valoarea predictivă a unui test negativ	99%

tuate prin CPRE relevă aspectul de stenoze sau obstrucții, cancerul fiind denumit pancreatită cronică și invers (Cotton și Reuben, 1977). Aspectele de obstrucție, stenoză, deplasare și umplere extraductală pot să survină în ambele afecțiuni, ceea ce subliniază și mai mult dificultățile de diagnostic (Classen și colab., 1975) ceea ce impune stabilirea unor criterii de diagnostic diferențial (Tabelul LXI).

Trăsăturile fundamentale ale cancerului pancreatic — stenoză segmentară locală, importantă, neregulată — nu caracterizează tabloul pancreatitei cronice, ele putînd să apară cu totul și cu totul ocazional în aceasta din urmă. O imagine de pancreatogramă care relevă amputația neregulată, prezența obstrucției sau a stenozei canalului Wirsung, ca și existența unor modificări atît la nivelului canalului pancreatic principal cît și a celui biliar (semnului „dublului conduct") pledează mai mult pentru existența cancerului (Freeny, 1976). Pe de altă parte, stenoza simultană a canalului pancreatic principal și a celui biliar poate să apară și în pancreatita cronică, iar în situațiile în care calea biliară principală a fost complet obstruată, carcinomul a fost invariabil prezent (Stewart, 1976).

I.2.1.4.5. *SCINTIGRAFIA*

Tumorile pancreatice au un spectru larg de aspecte scintigrafice, care merge de la imagini lacunare, localizate în zona tumorală, pînă la absența imaginii pancreatice (Agnew și colab., 1976). Pragul de detectare al leziunilor tumorale circumscrise se situează, în general, între 2—3 cm, deși s-au comunicat și cazuri în care rezoluția merge pînă la 1,6—2 cm (Steinhoff și colab., 1967) sau chiar 0,5 cm (Sode, 1965).

Tabelul LXI

Diagnosticul diferențial între pancreatita cronică și cancerul pancreatic (Leuschner, 1974)

Pancreatita cronică recidivantă	Cancer pancreatic
1. Stenoză papilară	1. Întreruperea substanței de contrast (tip obstructiv)
2. Îngustări de calibru	2. Regenerare pancreas (tip regenerativ)
3. Stenoze	3. Stenoze (tip stenozant)
4. Dilatație chistică a canalelor	4. Deplasarea pancreasului
5. Întreruperea substanței de contrast	5. Stenoza circulară a coledocului
6. Pseudochiste sau chiste de retenție	
7. Calcificări	
8. Stenoza circulară a coledocului	

Scăderea concentrării radiotrasorului este o modificare nespecifică, semnalată în numeroase alte boli pancreatice: amiloidoză, fibroză, sau extrapancreatice: ateroscleroza vaselor abdominale, obezitatea, diabetul zaharat.

În contextul celorlalte mijloace de diagnostic, valoarea scintigrafiei este limitată (tabelul LXII).

Rolul rezonanței magnetice în diagnosticul cancerului pancreatic este insuficient documentat, dar sînt studii care evaluează tehnica cu mult opti-

Tabelul LXII

Sensibilitatea și specificitatea diagnostică a mijloacelor de explorare în cancerul pancreatic

Autori	Metodă	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)
DiMagno și colab (1977)	Scintigrafia	65	55
Fiegler și colab., (1984)	Ecografia	77	89
Fiegler și colab., (1984)	CT	87	91

mism. Nu este încă realizată o cuantificare a modificărilor din cancer, motiv pentru care se înregistrează o sensibilitate apropiată cu a CT (Stark și colab., 1983, 1984).

I.2.1.4.6. *EXPLORĂRI FUNCȚIONALE*

Explorarea biochimică uzuală. În cancerul pancreatic, explorarea biochimică nu conferă rezultate sugestive pentru diagnostic. Modificările sînt nespecifice: prezența sindromului inflamator, sindrom anemic. Prezența tulburărilor de glicoreglare, de dată recentă, la un pacient cu sindrom solar, și pierdere ponderală pot constitui indicații diagnostice. Se sugerează utilizarea unei constelații de modificări biochimice, în ordine descrescîndă a valorii diagnostice: creșterea fosfatazei alcaline (izoenzima Regan) (82%), a 5-nucleotidazei (71%), lacticodehidrogenazei (69%), transaminazei oxalacetice (64%), bilirubinei (55%) (Fitzgerald și colab., 1978). Modificările menționate în anumit context clinic impun o explorare dirijată pentru excluderea sau confirmarea unui cancer pancreatic. Nici unul dintre parametri menționați nu sînt însă specifici, modificările fiind întîlnite și în patologia hepatobiliară.

Pe cazuistica noastră am evidențiat prezența unei creșteri semnificative a FA și a gama GT, nu întotdeauna în legătură cu colestaza, iar în localizările cefalice, prezența colestazei este atestată de retenția de acizi biliari serici și creșterea concentrației de LPX (tabelul LXIII).

Icterul a fost prezent în cazurile de cancer pancreatic cefalic, cu retenția de bilirubină conjugată, realizînd icterul colestatic (tabelul LXIV), dar diferențierea față de colestaza intrahepatică nu poate fi realizată prin tehnici biochimice.

Tabelul LXIII

Modificări biochimice în cancerul pancreatic

Lot	FA u/l	Gama GT u/l	AB μ mol/l	LPX mg%
Control	25,6±5,1	18,3±7,6	3,8±1,7	0
	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	
PC	35±15,4	15,8±13,4	2,5±0,75	0
	p < 0,02	p < 0,02	p < 0,02	p < 0,001
Cancer pancreatic	39,9±19	79,3±61,8	12,2±9,4	26,2±13,4

Tabelul LXIV

Icterul colestatic în cancerul pancreatic

Lot	FA u/l	gama GT u/l	Bilirubină mg%	AB μ mol/l	LPX mg%
Martori	25,6±5,1	18,3±7,6	0,2±0,1	3,8±1,7	0
Cancer pancreatic	118±60,8	263±157,9	6,8±2	118,8±30	436±224
Colestază intrapancreatică	130±88	195±154,7	5,9±1,8	70,3±45	189,9±122,1

Explorarea funcțională directă nu discriminează între pancreatita cronică și cancerul pancreatic, gradul diminuării funcționale pancreatice fiind foarte diferit în funcție de extensia tumorii, încît nu permite aprecieri statistice.

Explorarea funcțională indirectă este lipsită de capacitatea de discriminare între cancer și pancreatita cronică. Determinarea enzimelor serice relevă o creștere ușoară, dar semnificativă, a tripsinogenului, explicată probabil în insuficiența exocrine (21,87±18,5% în cancerul pancreatic, față de 49,8±14,4% la martori, $p<0,05$), dar diferențele față de pancreatita cronică nu au valoare diagnostică.

I.2.1.4.7. *MARKERI TUMORALI*

Detectarea markerilor tumorali în cancerul de pancreas a intrat în uzul practic în ultimii 10 ani. Din substanțele identificate doar un număr mai re-

Tabelul LXV

Concentrația serică a tripsinogenului imunoreactiv și a amilazei

Lot	Tripsinogen ng/ml	Amilaza u/ml		
		Totală	Izoamilaza pancreatită	Izoamilaza salivară
Martori (n = 16)	43,2±7,9	142,2±34,4	74,8±19	67,4±29,1
Pancreatita cronică (n = 22)	26,7±12,8	110,9±65,7	38,8±25,9	72±54,6
Cancer pancreatic (n = 12)	56,21±33,3	102,7±55,8	36,2±16,5	65,1±52,8

cadrul unor puseuri acute de pancreatită asociată cancerului pancreatic, creșterile nefiind semnalate însă și pentru amilaza totală și izoamilaze (tabelul LXV).

Testul pancreolauril indică gradul strîns au o înaltă fiabilitate diagnostică. Nici unul din markerii cunoscuți nu au reunit calitățile ideale: sensibilitate și specificitate absolută, concentrație paralelă cu mărimea și extinderea tumorii. Importanța lor prac-

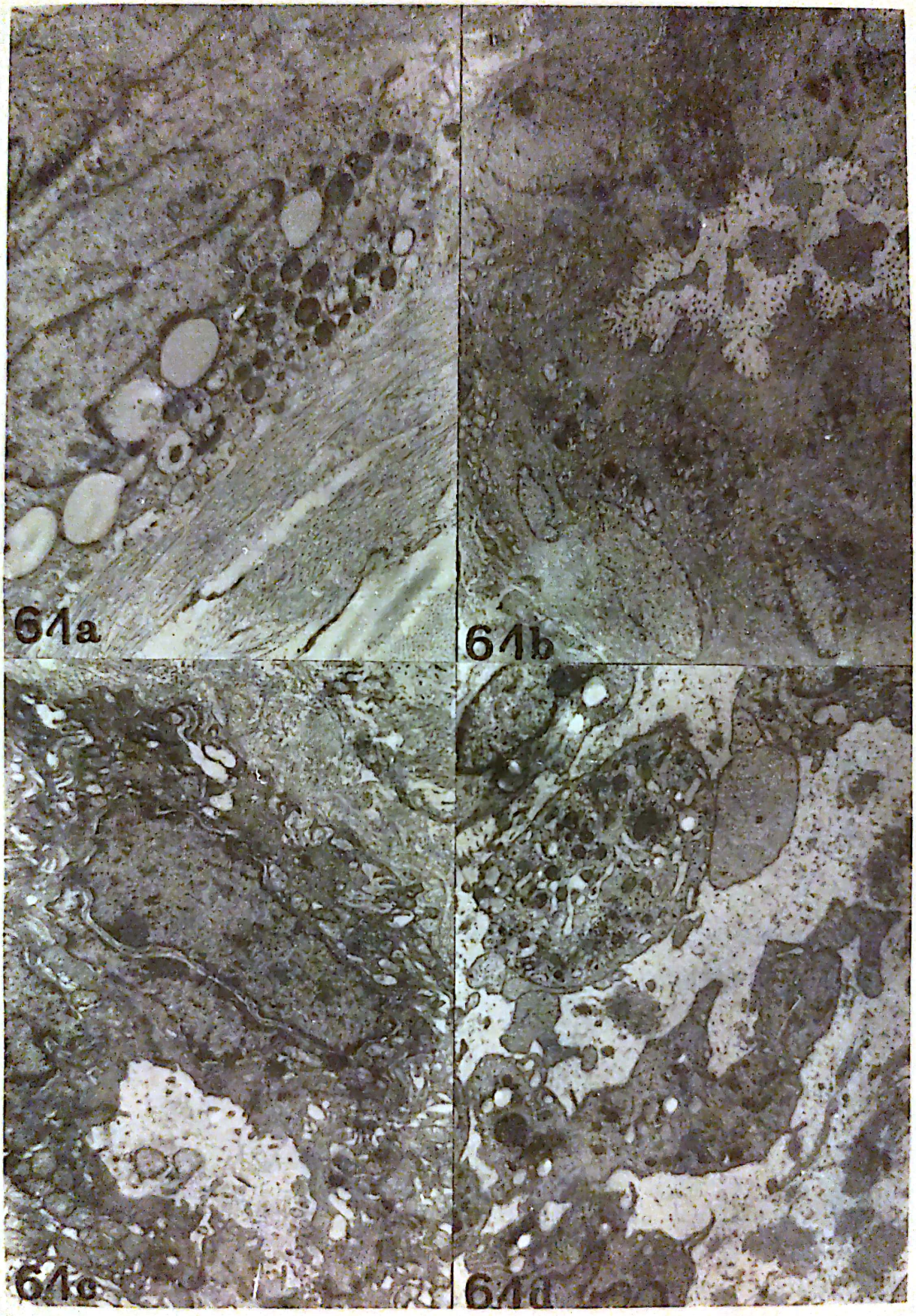


Fig. 61. Modificări infrastructurale în cancerul pancreatic (a, x 6500; b, x3800; c, x 7500; d, x 5000)

Scanned with OKEN Scanner

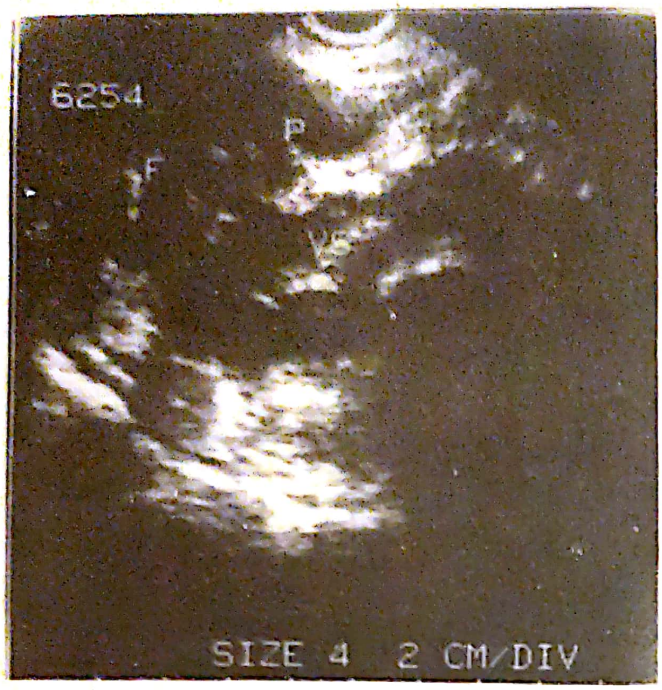


Fig. 63. Tumoare pancreatică (P) cu aspect „semi-solid", fără delimitare netă de elementele vasculare

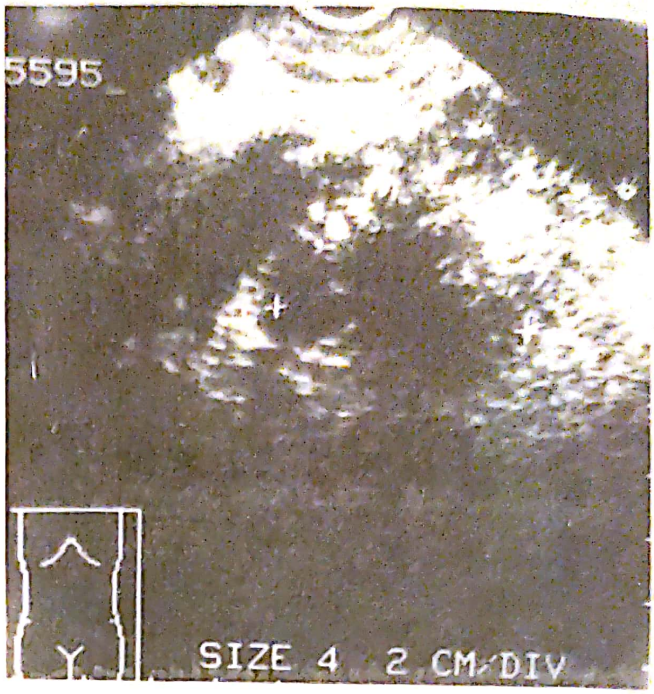


Fig. 64, Cancer mare, infiltrativ, fără delimitare de elementele vasculare

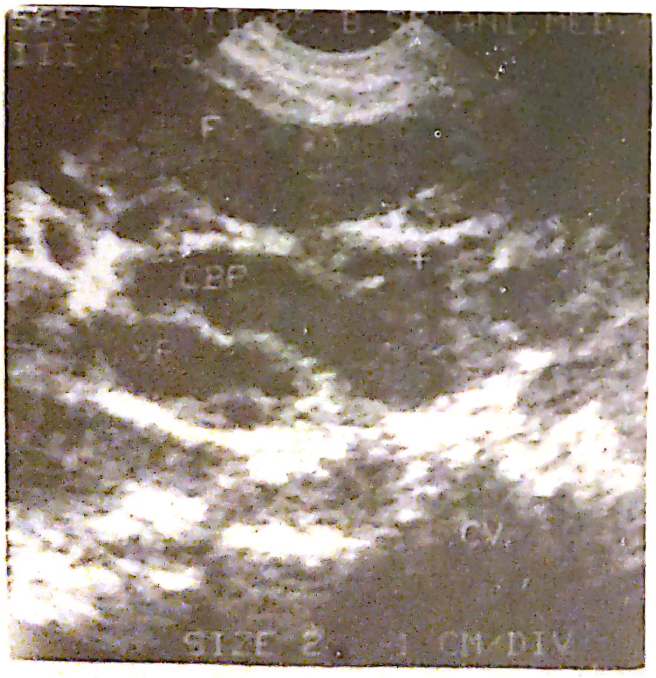


Fig. 65. Cancer de cap pancreatic. Dilatarea coledocului

Fig. 66. Cancer pancreatic. Dilatări de căi biliare intrahepatice.

Scanned with OKEN Scanner

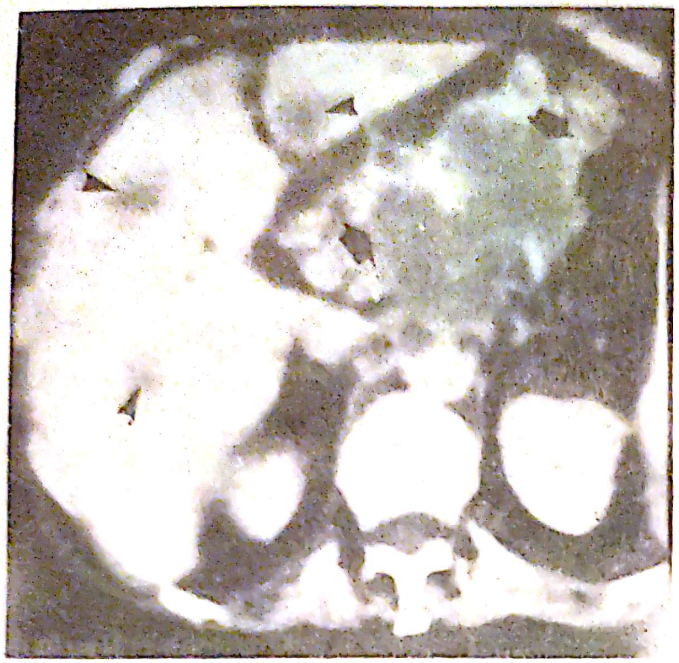


Fig. 67. Cancer necrozat de istm pancreatic. Metastaze hepatice. Masa tumorală necrozată desființează istmul pancreatic (săgeți); metastaze hepatice multiple (vîrf de săgeată)

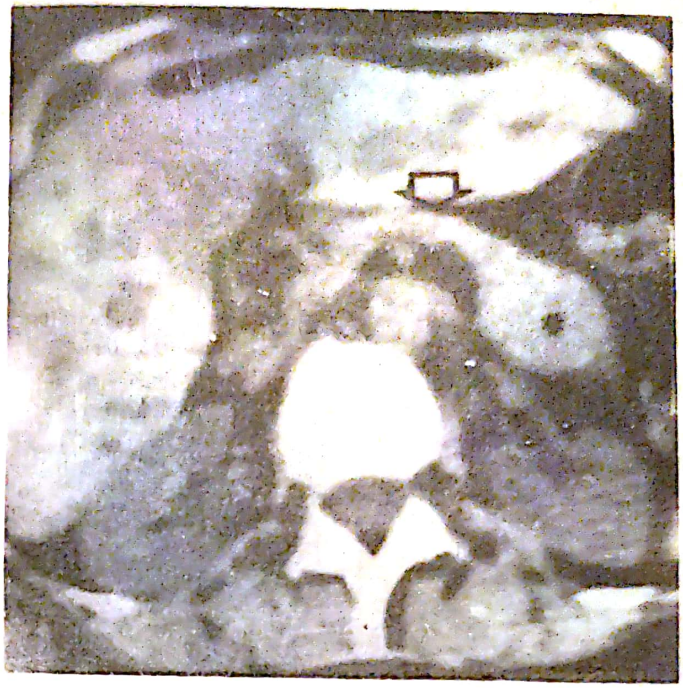


Fig. 68. Tumoare pancreatică caudală. Nodul tumoral omogen cu diametrul de 3 cm (asterix) implantat la nivelul vîrfului cozii pancreatice hipoplazice (săgeată)

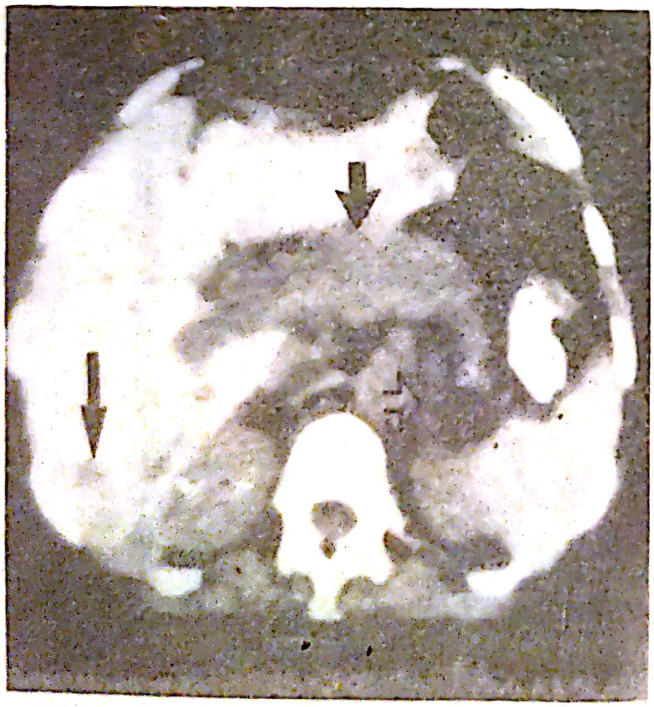


Fig. 69. Cancer de cap de pancreas. Istmul și capul pancreasului (săgeata scurtă) mărite mult de volum fără demarcație față de pedicului și lobul hepatic stîng. Metastază hepatică (săgeata lungă) și metastază ganglionară paraaortică stîngă (săgeata deschisă)

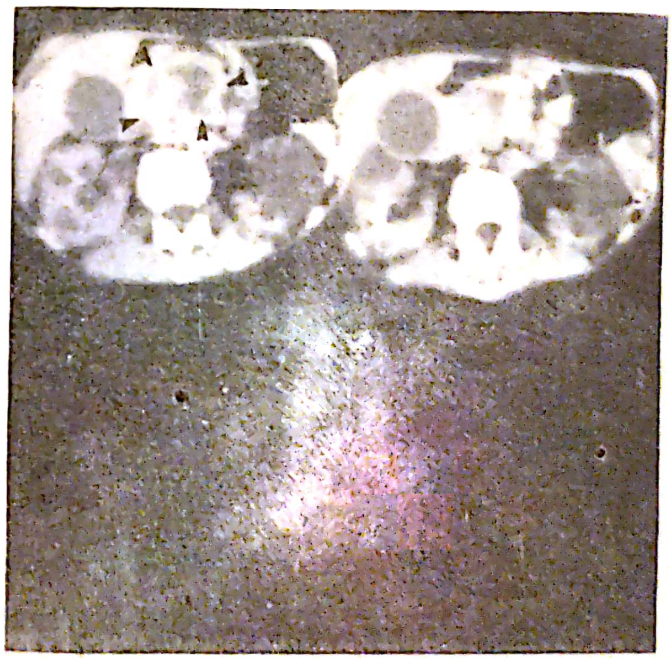


Fig. 70. Chist-adenocarcinom pancreatic. Formațiune tumorală necrozată cu perete propriu gros (vîrf de săgeată), care conține o masă fluidă ce înconjoară un miez dens asimetric.

Scanned with OKEN Scanner

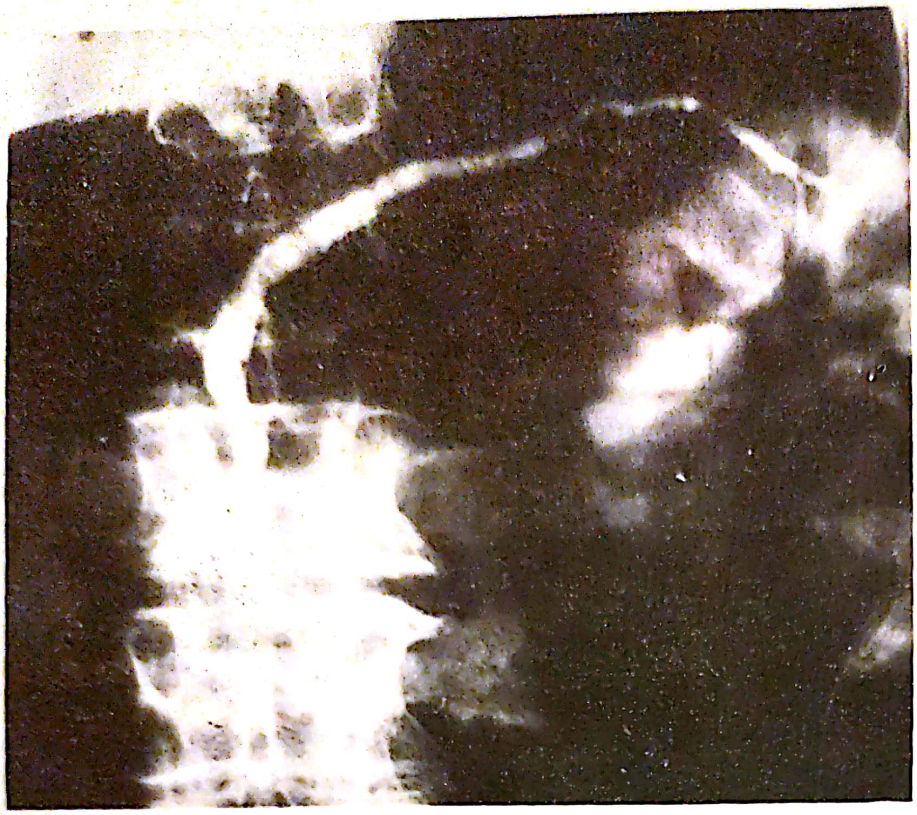


Fig. 72. Cancer pancreatic. Deplasarea Wirsungului.

Fig. 73. Cancer pancreatic — obstrucție biliară strînsă

Scanned with OKEN Scanner

tică se referă la identificarea cancerului pancreatic incipient, diferențierea de alte boli pancreatice și monitorizarea după rezecția tumorii. Clasificarea markerilor tumorali, folosiți curent în depistarea cancerului pancreatic, după Faintuch și Levin (1986), este următoarea:

1. Antigene oncofetale: antigen carcinoembrionar (ACE, ACE-S) antigen oncofetal pancreatic (POA), alfafetoproteina (AFP), fetoproteina bazică (BFP);

2. Anticorpi monoclonali: CA 19-9, Du PAN 2, CA 125, CA 50.

3. Enzime: tripsina, tripsinogen, chimotripsina, amilaza, ribonucleaza pancreatică, galactosiltransferaza II, fucoza.

4. Hormoni: gonadotrofina corionică umană (HCG), gastrina, glucagonul, insulina, C-peptida, parathormonul, calcitonina;

5. Proteine (lactoferina, feritina, beta$_2$macroglobulina, fibronectina).

6. Glicoproteine: EDC 1, NCA (non cross reaction antigen), beta$_2$ glicoproteina.

Antigenele oncofetale sînt produse de țesuturile fetale și de celulele tumorale. În titru mic s-au identificat la persoane sănătoase. Nu au specificitate de organ, deși există o oarecare predominanță; sînt slab imunogene, evaluarea *ACE* în cancerul pancreatic evidențiază valori neuniforme. Astfel se apreciază o sensibilitate între 30 (Schmiegel și colab., 1985) și 80,4% (Edington, 1975).

În studiile noastre, valorile sînt mai mici de 40%. Cu excepția cancerului colorectal nu există diferențe semnificative cu alte cancere digestive, extradigestive sau pancreatita cronică. Valorile sînt apropiate cu alte cercetări (Jovin și colab., 1988).

ACE crește semnificativ în sucul pancreatic după stimularea cu secretină, testul devenind deosebit de sensibil (Molnar, 1977). Nu există o corelație pozitivă cu nivelul seric.

În extractele tisulare de carcinom pancreatic, obținute prin puncție-biopsie ghidată ecografic, valorile ACE sînt semnificativ crescute, rata sensibilității fiind de 91% pentru localizarea cefalică și de 85% pentru corporeo-caudală (Tatsuta, 1983).

Determinarea ACE a intrat în uzul curent al diagnosticului de cancer pancreatic, dar datorită sensibilității și specificității relativ reduse, valoarea determinării constă în modificările secvențiale ale titrului legate de actul terapeutic (ablația tumorii, chimioterapie), cu previziune prognostică. În interpretarea și compararea rezultatelor trebuie să se țină seama de calitatea purificării kiturilor, valorile considerate normale și experiența tehnicianului. Sînt posibile reacții fals negative, în prezența unor substanțe care inhibă sau interferează cu metoda, și fals pozitive în afecțiuni benigne digestive și extradigestive.

Izomerul ACE-S oferă, pentru cancerul de pancreas, sensibilitatea de 92%. Valoarea se corelează cu mărimea tumorii și metastazelor. Între titrul ACE și ACE-S nu există nici o corelație (Edington, 1975). Alte studii nu găsesc diferențe semnificative ale ratei sensibilității diagnosticului (Nakamura și colab., 1978) între cei doi markeri. Se utilizează în diagnosticul diferențial dintre pancreatita cronică pseudotumorală și cancerul pancreatic.

Antigenul oncofetal pancreatic (POA) (Banwo și colab., 1974) Gelder și colab., 1978), deși are sensibilitatea de 91% (Faintuch și Levin, 1986) nu se folosește ca test screening. Valori ridicate ale titrului se mai înregistrează în carcinomul căilor biliare, colorectal și în sarcină.

Alfafetoproteina este crescută peste 40 ng/ml doar la 5% din bolnavii cu cancer pancreatic (Moossa și Levin, 1981), sensibilitatea testului fiind de 3%

Scanned with OKEN Scanner

(Faintuch şi Levin, 1980) şi 7% (Podolski şi colab., 1981). În studiile noastre, valorile nu sînt crescute semnificativ. Nu reprezintă un marker diagnostic.

Antigenul carbohidrat 19-9 (CA 19-9), identificat cu ajutorul anticorpilor monoclonali (Herlyn şi colab., 1979), este considerat, după primele rezultate obţinute, ca markerul tumoral specific (Del Villano şi colab., 1983). Ulterior s-au înregistrat valori patologice în afecţiuni pancreatice benigne sau în alte boli digestive şi extradigestive; sensibilitatea este apreciată la 95,7%, iar specificitatea la 81,4% (Schmiegel şi colab., 1985). Există mari diferenţe între rezultate comunicate de diferite grupuri de cercetători. Folosirea metodei radioimunologice simple, rapide şi calitative, cu reactivi purificaţi, asigură o fiabilitate maximă testului.

Studiile noastre relevă o sensibilitate de 81% pentru cancerul pancreatic şi doar de 8% pentru pancreatite (fig. 74). Rezultate asemănătoare au fost comunicate şi de alţi cercetători (Koprowski şi colab., 1983). Nivelul crescut al CA 19-9 în pancreatite permite suspicionarea dezvoltării tumorii maligne.

Ceilalţi antigeni, identificaţi cu ajutorul anticorpilor monoclonali, CA-125, CA-50, Du PAN-2, sînt moderat crescuţi în ser, iar ultimul în lichidul ascitic al bolnavilor cu cancer pancreatic.

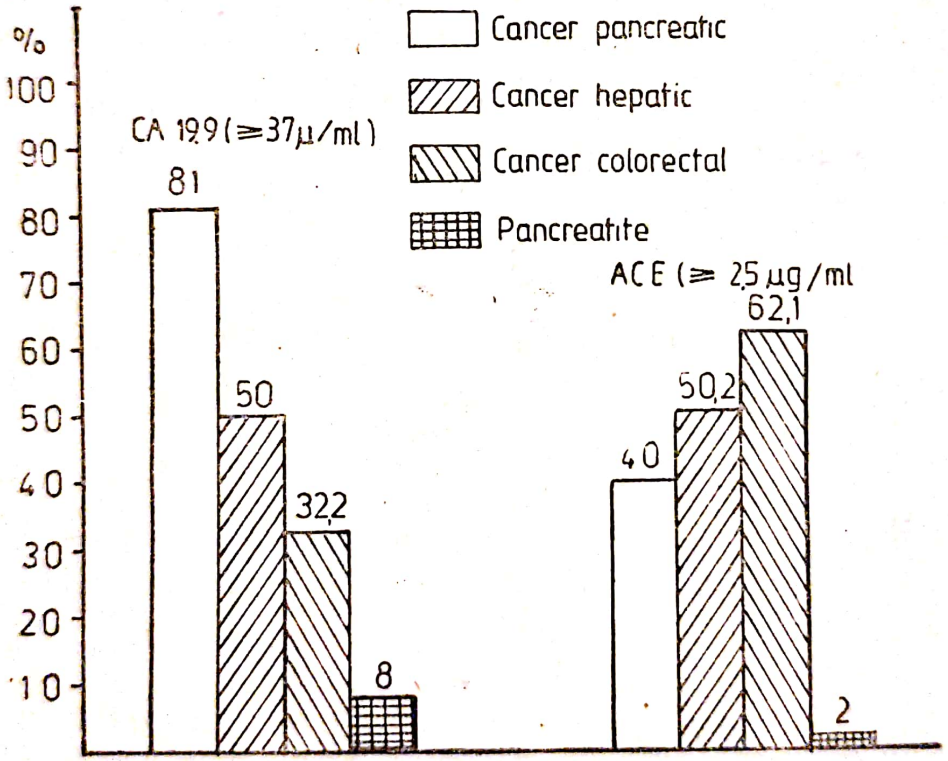


Fig. 74. Valoarea diagnostică a antigenului carcinoembrionar şi CA 19—9 în cancerul pancreatic şi pancreatite

Posibili markeri tumorali nespecifici

Comportamentul seric.

— *Proteinele de fază acută.* Determinarea concentraţiei serice a alfa-1 antitripsinei (alfa-1 AT), proteinei C reactive (CRP) şi alfa-2 macroglobulinei (alfa$_2$ MG), în cancerul pancreatic, evidenţiază o creştere semnificativă faţă de lotul de control al primilor doi parametri (tabelul LXVI).

Tabelul LXVI

Concentrația serică a proteinelor de fază acută în cancerul pancreatic (Grigorescu și colab., 1987)

Lot	alfa 1-AT mg%	CRP mg%	Alfa-2 MG mg%
Control (n = 24)	221,2±38,9 p < 0,05	0	242±68,41
Cancer pancreatic (n = 10)	481±167,05 p < 0,05	4,51±7,66	344±116,63
Pancreatită cronică ușoară/moderată (n = 10)	264±128,6	—	385,5±102,6
Pancreatita cronică severă (n = 8)	250±64,3	—	416,1±98,3

Această creștere a glicoproteinelor sintetizate în exces de celulele tumorale, care nu se corelează cu prezența proceselor inflamatoare sau necrotice tumorale, poate fi considerată ca un marker nespecific tumoral cu valoare de test screening la subiecți cu tablou clinic sugestiv sau cu factori de risc.

Dintre markerii potențiali, singurul care discriminează față de pancreatită este alfa-1 AT. Creșterea concentrației serice de alfa-1 AT, semnalată în adenocarcinomul pancreatic, nu este însă specifică, avînd valoare limitată pentru diagnosticul pozitiv, fiind un reactant de fază acută și este discutabil dacă este utilă pentru aprecierea prognosticului sau monitorizarea tratamentului (Lankisch și colab., 1978).

— *Fibronectina.* Valoarea diagnostică a fibronectinei pentru diagnosticul cancerului pancreatic s-a studiat comparativ cu pancreatita cronică, raportîndu-se la un lot de control (n=10) cu valori ale concentrației serice de $x \pm 2$ DS = 283,3 ± 206,6 (tabelul LXVII).

Tabelul =LXVII

Frecvența pozitivității fibronectinei serice (Dora Radu și colab., 1988)

Lot	Frecvența procentuală a valorilor patologice ($x \pm 2DS$)
Pancreatita cronică ușoară/moderată (n = 14)	42,8
Pancreatita cronică severă (n = 14)	35,0
Cancer pancreatic (n = 21)	47,6
— Cancer pancreatic fără metastaze (n = 10)	40
— Cancer pancreatic cu metastaze n=11	54

Scanned with OKEN Scanner

Comportamentul din sucul duodenal recoltat înainte și după stimulare cu secretină-ceruletid.

Dintre markerii tumorali nespecifici urmăriți, un comportament constant, cu tendința la pozitivare după stimulare, au înregistrat fibronectina (tabel LXVIII) și alfa-1 AT, la care pozitivarea s-a produs la toți subiecții urmăriți, aproape cu triplarea valorilor inițiale (11,8 ± 8,6 mg% înainte și 32,5 ± 14,6 mg% după stimulare) (Grigorescu și colab., 1987).

sindrom hepato-splenomegalic, hemoragie digestivă superioară, etc.). Întrucît nici unul dintre testele de explorare a pancreasului nu are sensibilitatea sau specificitatea absolută la fiecare din acestea se impune eliminarea unor circumstanțe care ar putea determina modificări asemănătoare cancerului pancreatic. O dată diagnosticul de tumoare pancreatică precizat, se impune diferențierea de alte tumori pancreatice.

Tabelul LXVIII

Frecvența pozitivității fibronectinei în sucul duodenal

Lot	Bazal	Fibronectina după stimulare	%
Martori (n = 10)	—	1	10
Pancreatită cr. ușoară/moderată (n = 12)	1	2	16,6
Pancreatită cronică severă (n = 12)	—	4	33
Cancer pancreatic (n = 8)	4	7	87,5

Deși nu dispunem de date de referință din literatură, considerăm că determinarea comportamentului alfa-1 AT și fibronectinei în sucul duodenal recoltat după stimulare poate avea o valoare pentru diagnosticul cancerului pancreatic, în special în cazurile în care diagnosticul diferențial cu pancreatita cronică nu poate fi tranșat prin testele biochimice și metodele imagistice uzuale.

I.2.1.5. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Evoluția cancerului pancreatic cu manifestări polimorfe, nespecifice sau cu simptome „de împrumut" impune diagnosticul diferențial cu numeroase afecțiuni pancreatice și extrapancreatice (pancreatita acută, pancreatita cronică, ulcer gastroduodenal, biliopatii, icter colestatic, rahialgii, sindroame febrile prelungite de diferite etiologii,

I.2.1.6. COMPLICAȚII

Complicațiile sînt numeroase, grave și, de obicei, precipită deznodămîntul fatal. Pot fi legate de dezvoltarea locală, extensivă sau diseminată a tumorii și de tratamentul aplicat, adesea agresiv.

I.2.1.7. TRATAMENT

Posibilitățile terapeutice sînt complexe și includ următoarele modalități: intervenția chirurgicală, radioterapia, chimioterapia și imunoterapia. De cele mai multe ori sînt combinate. Strategia aplicării lor depinde de tumoare și de gazdă. Prima etapă cuprinde stabilirea diagnosticului clinicomorfologic, stadializarea bolii și aprecierea stării biologice a organismului (boli asociate, aparat imunitar, hematopoetic), iar a

Scanned with OKEN Scanner

Comportamentul din sucul duodenal recoltat înainte și după stimulare cu secretină-ceruletid.

Dintre markerii tumorali nespecifici urmăriți, un comportament constant, cu tendința la pozitivare după stimulare, au înregistrat fibronectina (tabel LXVIII) și alfa-1 AT, la care pozitivarea s-a produs la toți subiecții urmăriți, aproape cu triplarea valorilor inițiale (11,8 ± 8,6 mg% înainte și 32,5 ± 14,6 mg% după stimulare) (Grigorescu și colab., 1987).

Tabelul LXVIII

Frecvența pozitivității fibronectinei în sucul duodenal

Lot	Bazal	Fibronectina după stimulare	%
Martori (n = 10)	—	1	10
Pancreatită cr. ușoară/moderată (n = 12)	1	2	16,6
Pancreatită cronică severă (n = 12)	—	4	33
Cancer pancreatic (n = 8)	4	7	87,5

Deși nu dispunem de date de referință din literatură, considerăm că determinarea comportamentului alfa-1 AT și fibronectinei în sucul duodenal recoltat după stimulare poate avea o valoare pentru diagnosticul cancerului pancreatic, în special în cazurile în care diagnosticul diferențial cu pancreatita cronică nu poate fi tranșat prin testele biochimice și metodele imagistice uzuale.

I.2.1.5. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Evoluția cancerului pancreatic cu manifestări polimorfe, nespecifice sau cu simptome „de împrumut" impune diagnosticul diferențial cu numeroase afecțiuni pancreatice și extrapancreatice (pancreatita acută, pancreatita cronică, ulcer gastroduodenal, biliopatii, icter colestatic, rahialgii, sindroame febrile prelungite de diferite etiologii, sindrom hepato-splenomegalic, hemoragie digestivă superioară, etc.). Întrucît nici unul dintre testele de explorare a pancreasului nu are sensibilitatea sau specificitatea absolută la fiecare din acestea se impune eliminarea unor circumstanțe care ar putea determina modificări asemănătoare cancerului pancreatic. O dată diagnosticul de tumoare pancreatică precizat, se impune diferențierea de alte tumori pancreatice.

I.2.1.6. COMPLICAȚII

Complicațiile sînt numeroase, grave și, de obicei, precipită deznodămîntul fatal. Pot fi legate de dezvoltarea locală, extensivă sau diseminată a tumorii și de tratamentul aplicat, adesea agresiv.

I.2.1.7. TRATAMENT

Posibilitățile terapeutice sînt complexe și includ următoarele modalități: intervenția chirurgicală, radioterapia, chimioterapia și imunoterapia. De cele mai multe ori sînt combinate. Strategia aplicării lor depinde de tumoare și de gazdă. Prima etapă cuprinde stabilirea diagnosticului clinicomorfologic, stadializarea bolii și aprecierea stării biologice a organismului (boli asociate, aparat imunitar, hematopoetic), iar a

Scanned with OKEN Scanner

doua etapă se referă la indicația mijlocului terapeutic cel mai eficient, singur sau asociat, în perspectiva sau speranța vindecării, a prelungirii supraviețuirii sau a stării de confort permițînd bolnavului integrarea socială acceptabilă cel puțin pentru o perioadă de timp.

Tratament chirurgical

Beneficiază de cura radicală doar 1/3 din cancerele pancreatice iar din acestea cel mult 1/3 sînt considerate incipiente, deci cu mari posibilități de supraviețuire (Moossa și colab., 1979). Cancerul pancreatic „early" este de dimensiuni mici cu diametrul sub 2 cm, se dezvoltă intracapsular, nu se constată diseminare loco-regională, ganglionară sau la distanță. Aceste criterii pot fi semnalate incidental, cu ocazia unei intervenții chirurgicale pe abdomen, sau, în localizarea cefalică, unde icterul colestatic ca prim simptom, revelator, impune explorări corespunzătoare și laparotomia. 85% dintre bolnavi se prezintă la medic după cel puțin 6 luni de la primele simptome de boală și în general în stadii tardive, de extindere locală și/sau la distanță.

Se folosesc 5 tipuri de procedee chirurgicale: pancreatoduodenectomie Whipple, pancreatectomie totală, duodenopancreatectomie subtotală, pancreatectomie totală cu procedeul Whipple (Moosa și colab., 1986).

Cura radicală este contraindicată în cancerul extins peripancreatic, perivascular, în ganglionii regionali sau metastaze la distanță; vîrsta peste 70 de ani, cu afecțiuni sistemice sau cu o durată a vieții sub 3 ani dată de patologia asociată; lipsa unei experiențe corespunzătoare a chirurgului pentru alegerea și executarea celei mai bune tehnici (Moosa, 1979, 1982). Rata supraviețuirii la 5 ani, la un an sau mai puțin, sînt diferite. Din 65 de cancere rezecabile doar 17 au fost incipiente și din aceștia doar 33% au supraviețuit peste 5 ani (Moosa și colab., 1979). Media supraviețuirii după rezecție este de 16,5 luni, rezultatele depinzînd de tipul rezecției. După procedeul Whipple, rata supraviețuirii la 3 și 5 ani, în cancerul pancreatic considerat incipient, este de 37 și respectiv 16%, iar după pancreatectomia totală, de 51 și respectiv 21%. Mortalitatea postoperatorie este de 18—44% (Weaddell, 1973; Morrow și colab., 1984).

Tratamentul paleativ chirurgical are ca scop ameliorarea simptomelor îndeosebi a icterului și consecințelor, a durerii. Tehnicile paleative nu modifică rata supraviețuirii, media fiind de 4,3 luni, dar asigură o stare de confort mai prelungită.

Radioterapia

Ca tratament paleativ unic în cancerele inoperabile este controversată, rezultatele sînt diferite. Schemele de tratament — doză-durată nu sînt identice. Radioterapia externă oferă rezultate încurajatoare față de lotul de control, media supraviețuirii fiind de 7,5 luni (2—76 luni) (Haslan și colab., 1973) sau nu constată o diferență semnificativă (Moertel și colab., 1969). Se poate totuși afirma că nu există o radiorezistență a cancerului pancreatic la doze mari de iradiere și că este relativ bine tolerată. Complicațiile înregistrate mai frecvent sînt hemoragiile digestive, enterocolitele, insuficiența medulară.

Schemele moderne includ radioterapia adjuvantă tratamentului chirurgical alături de chimioterapie. Studii randomizate evidențiază creșterea supraviețuirii de la 46 de săptămîni, după cura radicală chirurgicală, la 96 de săptămîni după pancreatectomia totală sau duodenopancreatectomia Whipple, radio- și chimioterapie postoperatorie (Appel și colab., 1983).

Radioterapia preoperatorie este dis-

Scanned with OKEN Scanner

cutată datorită riscului de complicații postoperatorii. Totuși, doze moderate oferă perspectiva reducerii volumului tumoral (Pilepich și Miller, 1980).

Implantarea în tumoare, intraoperator, de izotopi radioactivi nu a adus beneficiul scontat, nu a modificat rata supraviețuirii, a ameliorat doar simptomatologia. Aplicarea iradierii într-o singură doză mare intraoperator a realizat aceleași rezultate (Abe și colab., 1980).

Reducerea volumului tumoral și prelungirea supraviețuirii la 12 luni în cancerul pancreatic inoperabil s-a realizat prin iradierea regiunii pancreatice și hepatice după monochimioterapie cu 5-fluorouracil aplicat prin instilarea directă în artera comună hepatică și arterele gastroduodenale (Wiley și colab., 1981).

Chimioterapia

Este indicată ca mijloc terapeutic adjuvant și paleativ.

Terapia adjuvantă se referă la asocierea citostaticelor la chirurgia radicală pentru profilaxia recidivelor, prevenirea extinderii bolii și obținerea de vindecări. Pentru o eficiență maximă sînt necesare cîteva deziderate: să fie precoce postoperator (la 1—2 săptămîni), să fie agresivă (polichimioterapia este mai eficientă decît monochimioterapia), să fie intensă (administrarea dozelor maxime tolerate), intermitentă (la intervale regulate, după o schemă precisă) și suficient de îndelungată (fără să depășească doza totală admisă). Asocierea radioterapiei crește durata de supraviețuire (Kalser și colab., 1983).

Tratamentul paleativ se indică în formele inoperabile, recidivate postoperator sau cu metastaze după cura radicală. Scopul administrării este ameliorarea subiectivă și obiectivă (diminuarea tumorii), prelungirea ratei de supraviețuire. Pentru justețea indicației se ține seama de masa totală a celulelor tumorale (extinderea tumorii), de rezistența primară sau secundară, de starea imunitară a organismului, boli asociate, localizarea metastazelor etc. După monochimioterapie se înregistrează remisii, așa cum arată unele studii, dependente de preparatele folosite (tabelul LXIX).

Tabelul LXIX

Monochimioterapia cancerului pancreatic inoperabil
(modificat după Litka și Schein, 1986)

Agent chimioterapic	Nr. pacienți	Răspuns parțial și complet (RP + RC) (%)	Autori
5-fluorouracil (5-FU)	212	28	Reitemeier și Moertel, 1967 Moore și colab., 1968 Kovach și colab., 1974 Carter și Comis, 1975
Mitomycin C (MMC)	44	27	Carter și Comis, 1975
Streptozotocin	22	31—50	Broder și Carter, 1971 Stolinsky și colab., 1972 Dupriet și colab., 1974
Epidoxorubicin	10	30	Hochster și colab., 1984
Ifosfamid	27	22	Einhorn și Loehrer, 1986
Adriamycin	15	13	Schein și colab., 1978
Vindesine	15	13	Magill și colab., 1981
Methotrexate (doze mari)	11	37	Kim și Djerassi, 1980

Scanned with OKEN Scanner

Polichimioterapia prin posibilitatea de a acționa pe linii celulare rezistente „de novo" cu cel puțin un preparat din combinație, prin prevenirea sau diminuarea dezvoltării rezistenței și imunodepresiei, prin distrugere masivă celulară, este mai eficientă decît monochimioterapia. Se realizează reducerea mărimii tumorii primitive, a metastazelor, diminuarea acuzelor subiective și prelungirea supraviețuirii. Rezultate mai eficiente sînt înregistrate în tabelul LXX.

Imunoterapia.

Eficiența imunostimulării în cancerul pancreasului rămîne o problemă deschisă, sînt necesare cercetări. În general se indică ca terapie adjuvantă tratamentului combinat, după intervenția chirurgicală. Rezultate încurajatoare s-au înregistrat și în stadii avansate de boală (Par, 1983). Preparatele indicate sînt BCG, levamisol, Corynebacterium parvum, polidin.

Tabelul LXX

Polichimioterapia cancerului pancreatic inoperabil

Polichimioterapie	Nr. pacienți	RC+RP (%)	Autori
5 FU +Adriamycin +MMC (FAM)	42	38	Smith și colab., 1980
5 FU + Adriamycin + BCNU (FAB)	26	30	Hall și colab., 1979
5 FU + BCNU	30	33	Kovach și colab., 1974
5 FU + MMC	144	30	Buroker și colab., 1978
FAM + Streptozotocin	25	48	Bukowski și colab., 1982
5 FU + Adriamycin + Cis-Platinum	21	24	Moertel și colab., 1984

Schema cu FAM și FAB a intrat în uzul practic curent.

Tratamentul combinat, citostatic — radioterapie în formele inoperabile crește rata supraviețuirii la 36—49 săptămîni (GITSG, 1981).

Administrarea intraarterială hepatică de floxuridine oferă perspectiva ameliorării la 85% din bolnavii cu metastaze (Ensminger și colab., 1981). Calea intraperitoneală, folosind combinația FAM sau numai 5-FU, este indicată pentru realizarea unei concentrații maxime în prezența metastazelor peritoneale (Steyer și colab., 1980).

Întrucît nici o combinație nu oferă rezultate pe măsura așteptărilor cercetările continuă, fiind stimulate de perspectiva găsirii celei mai eficiente combinații.

I.2.1.8. PROGNOSTIC

Se apreciază prognosticul din rata supraviețuirii de la stabilirea diagnosticului, în medie de 6—9 luni (Braganza și Howat, 1972; Baylor și Berg, 1973); 40% supraviețuiesc 6 luni, 20% un an (Baylor și Berg, 1973) și doar 1% 5 ani (Silverberg, 1977).

În enunțarea prognosticului se ține seama de tipul histologic al tumorii (formele diferențiate au prognosticul mai bun, tumoarea cu celule gigante sau pleomorfice are durata de supraviețuire 2 luni), de gradul de malignitate (mai sever în gradul III), de localizarea tumorii (localizarea la cap are rata supraviețuirii mai mare decît corporeo-caudală, de 9,1 luni respectiv 6,8 luni), de sta-

diul bolii (cu sau fără metastaze), de tratamentul aplicat (chirurgie radicală sau paleativă, conservator) și de complicații (urmare a evoluției tumorii sau a tratamentelor aplicate.

I.2.2. ADENOCARCINOMUL ACINAR

În literatura de specialitate sînt puține cazuri de adenocarcinom acinar publicate, practic nu depășesc 1% din totalul tumorilor epiteliale. Se dezvoltă cu aceeași incidență în oricare din segmentele pancreasului, are aspect nodular, de dimensiuni relativ mari (2—15 cm), și consistență scăzută. Pe fondul gri-galben al secțiunii, frecvent apar zone de necroză (Webb, 1977). Histologic tumoarea poate fi diferențiată sau anaplazică. Celulele au structura similară cu a celulelor acinare, cu granule „zimogen-like" de dimensiuni variate, cu distribuție celulară neregulată, difuză. Afirmarea naturii zimogene a granulelor nu se poate face decît prin tehnici imunelectronomicroscopice, cu evidențierea prezenței enzimelor (Lieber și colab., 1987). RER este bine reprezentat și are, uneori, o organizare în tuburi paralele. Nucleii sînt modificați, neregulați, picnotici. Se descrie la persoane în vîrstă, foarte rar la copii (Osborne și colab., 1977). De cele mai multe ori se dezvoltă silențios, este depistată intraoperator sau la autopsie, clinic fiind înregistrate doar metastazele de la o tumoare „necunoscută" (Cubilla și Fitzgerald, 1984). Frecvent se constată asocierea hiperlipemiei, a nodulilor hipodermici și artritei nesupurate. Incidența chistadenocarcinomului acinar este foarte rară (Cantrell și colab., 1981).

I.2.3. CHISTADENOCARCINOMUL

Se înregistrează cu o incidență de 1,5% din totalul tumorilor epiteliale (Morohoshi și colab., 1983) apreciată împreună cu a chistadenomului de care se diferențiază uneori dificil. Chistadenocarcinomul mucinar este descris ca o tumoare chistică mare de 2—20 cm, mai frecvent uniloculară, înconjurată de o capsulă bine vascularizată, cu un conținut lichidian brun-roșu; în interiorul cavității chistice apar numeroase excrescențe. Se dezvoltă în orice segment al pancreasului îndeosebi corporeo-caudal. Incidența este mai mare la femei, F/B = 3—6/1 (Klöppel și Fitzgerald, 1986), în jurul vîrstei de 60 de ani. În tabloul clinic domină durerea abdominală (82%) (Strodel și Eckhauser, 1981), scăderea din greutate (14%) icterul (10%) (Hodgkinson, 1978); tumoarea se palpează, datorită dimensiunilor mari la care ajunge, în 75% din cazuri; în 16% sînt găsite incidental intraoperator sau la autopsie (Strodel și Eckhauser, 1981). Metastazele pot avea structura chistică asemănătoare. După extirpare, în 50% din cazuri, prognosticul este foarte bun (Compagno și Oertel, 1978).

I.2.4. PANCREATOBLASTOMUL

Tumoare foarte rară, pancreatoblastomul se dezvoltă în exclusivitate la copii, la ambele sexe cu aceeași incidență, îndeosebi la 3—7 ani (Horie, 1984). Este identificată la capul sau coada pancreasului. Se dezvoltă din celule acinare. O caracteristică histologică este prezența corpusculilor scuamoși (Cubilla și Fitzgerald, 1984). Prognosticul depinde de gradul de diferențiere celulară (Horie, 1984).

Scanned with OKEN Scanner

II. TUMORILE PANCREASULUI ENDOCRIN

II.1. GASTRINOMUL

Cadrul nosologic

Gastrinoamele sînt tumori pancreatice sau extrapancreatice secretante de gastrină, care determină o secreție gastrică excesivă de acid clorhidric și se însoțesc de ulcere peptice unice sau multiple, rezistente la tratamentul medical, cu localizări neobișnuite sau sindrom diareic. Denumirea de sindrom Zollinger-Ellison, după descrierea inițială în 1955, este înlocuită cu termenul de gastrinom, care subliniază responsabilitatea secretagogului incriminat în configurarea tabloului clinico-biologic.

Simptomatologie

Gastrinomul constituie substratul a 0,1—1% din totalitatea ulcerelor duodenale (Mc Guigan, 1983). Tabloul clinic este dominat de prezența sindromului dispeptic ulceros, dar mai persistent și refractar la tratamentul uzual. În 75% din cazuri, ulcerul este bulbar, mai rar și gastric, în rest avînd localizări atipice foarte sugestive: duodenul distal (14%), jejunul proximal (11%) sau esofagul (Ellison și Wilson, 1964). În 10% din cazuri, ulcerațiile sînt multiple și uneori gigante.

Ulcerul este refractar la tratament, iar complicațiile (hemoragii, perforații, insuficiență evacuatorie sau asocieri) survin cu o frecvență înaltă (Zollinger și colab., 1974). Recurența postoperatorie a ulcerului, după vagotomie sau proceduri clasice de rezecție, este sugestivă.

Progresele realizate în diagnosticul bolii au schimbat modalitățile de prezentare, întîlnindu-se ulcere duodenale tipice sau manifestări care țin de esofagita de reflux (Jensen și colab., 1983, 1986). Diareea este prezentă la peste 1/3 dintre subiecții cu gastrinoame, putînd precede manifestările ulceroase, iar în 7% din cazuri, fiind prezentă în absența ulcerului. Diareea se poate însoți de steatoree (Shimoda și colab., 1968).

Patogeneza manifestărilor clinice

Manifestările clinice se datoresc aproape în întregime creșterii nivelului gastrinei circulante. În ser există o mixtură de G-17 și G-34 (în predominanță), însoțite de forme cu greutate moleculară mai mare sau fragmente de gastrină (Creutzfeldt și colab., 1975). Simptomatologia clinică este determinată de secreția excesivă autonomă, nesupusă mecanismelor de reglare, de gastrină.

Substratul anatomic al hipersecreției gastrice este reprezentat de creșterea masei celulare acido-secretante de 3—6 ori față de normal (Neuburger și colab., 1972), produsă prin efectul trofic al gastrinei asupra mucoasei gastrice.

Diareea este rezultatul hipersecreției gastrice, modificările morfologice nespecifice ale mucoasei intestinale neavînd un rol hotărîtor (Isenberg și colab., 1973). Steatoreea se explică prin denaturarea ireversibilă a lipazei la pH-ul duodenal acid și precipitarea acizilor

Scanned with OKEN Scanner

biliari (Shimoda și colab., 1968). Menținerea unui pH acid de-a lungul tubului digestiv interferează cu absorbția ileală a vitaminei B_{12}.

Numeroase gastrinoame produc alături de gastrină și alți hormoni: insulină, PP, glucagon, somatostatină, ACTH, dar concentrația plasmatică este evident crescută numai pentru gastrină, PP, și motilină (Jensen și colab., 1986).

Morfopatologie

În funcție de localizare, se disting două categorii de gastrinoame: *ectopice*, în arii care nu conțin celule G producătoare de gastrină, dominate de localizarea pancreatică (77%), dar posibil și extrapancreatice și extraintestinale (ganglioni limfatici mezenterici și parapancreatici, hilul splinei, ovar) și *entopice*, în arii care conțin celule G: duoden, stomac și jejun (14%) (Glowniak și colab., 1982).

Numai 20% dintre gastrinoame sînt solitare, iar mai mult de 2/3 sînt maligne. Malignitatea este mai crescută în gastrinoamele ectopice (60—70%), față de cele entopice (38%) (Friesen, 1982). Gastrinoamele maligne au o rată lentă de creștere iar metastazele se produc tîrziu. Hiperplazia insulară sau nesidioblastoza nu este acceptată ca substrat al sindromului Zollinger-Ellison (Creutzfeldt și colab., 1975).

În 25% din cazuri, gastrinomul face parte din sindromul neoplaziilor endocrine multiple tip I (MEN tip I), fiind asociat cu tumori paratiroidiene, hipofizare sau suprarenale (Eberle și Grun, 1981).

Cercetările ultrastructurale sugerează o clasificare bazată pe morfologia celulară, dar, în general, cele mai multe gastrinoame sînt heterogene, conținînd mai multe tipuri celulare (Heitz și colab., 1982). Pentru pancreas se presupune că celulele secretoare de gastrină își au originea în celulele endocrine stem multipotente care suferă o diferențiere inapropriată și incompletă spre celulele G (Solcia, cit. Jensen, 1986).

Clasificarea clinico-biologică a gastrinoamelor

Complexitatea morfologică, imunologică și expresia clinică impun o clasificare clinico-biologică a gastrinoamelor, justificată de caracterele clinice, morfopatologice, istoria naturală și posibilitățile terapeutice diferite (tabelul LXXI).

În tipul I, gastrinoamele sînt în 20—50% din cazuri solitare, în 6—23% entopice (duodenale), 60—90% sînt maligne, ceea ce impune dirijarea eforturilor spre localizarea și extirparea tumorii. Screeningul familial nu este necesar. Tipul II se caracterizează prin tumori multiple, mici, în principal cu localizare pancreatică de obicei benigne. Prezența sindromului MEN I impune explorarea endocrină completă și screeningul familial prin dozarea gastrinei serice. Multiplicitatea tumorilor și localizarea pancreatică scad șansele re-

Tabelul LXXI

Clasificarea gastrinoamelor (Jensen, și colab., 1986)

I.	Gastrinoame sporadice, nefamiliale, cu sindrom Zollinger-Ellison, în absența sindromului MEN tip I
II.	Gastrinoame cu sindrom Zollinger-Ellison în cadrul sindromului MEN tip I
III.	Tumori care conțin gastrină dar nu se însoțesc de sindrom Zollinger-Ellison sau hipergastrinemie

Scanned with OKEN Scanner

zolvării chirurgicale. Tipul III este asimptomatic sau prezintă simptome în legătură cu secreția altor peptide hormonale.

Diagnosticul pozitiv și diferențial

Diagnosticul complet al gastrinomului presupune recunoașterea prezenței, a localizării și identificarea formelor maligne. Prezența gastrinomului este suspectată pe criteriile clinice enunțate și pe cele radiologice sugestive (hipersecreție gastrică marcată, pliuri gastrice gigante, în asociere cu boala ulceroasă).

Diagnosticul pozitiv se bazează în esență pe evidențierea hipersecreției de acid clorhidric și a hipergastrinemiei. Subiecții cu gastrinom prezintă un volum secretor de > 100 ml/h, un debit acid bazal > 15 mEq/h, iar cei care au suferit o intervenție chirurgicală pentru un ulcer survenit în cadrul gastrinomului au un debit bazal > 5 mEq/h (Jensen și colab., 1983). Raportul dintre debitul acid bazal și debitul acid maximal la histamină depășește 0,6, evidențiind secreția cvasimaximală de acid clorhidric sub acțiunea gastrinei (Ruppert și colab., 1967). Volumul secreției/12 h, la sondajul nocturn, depășește 2 litri, iar conținutul de HCl este de 100—300 mEq/l, față de lotul de control la care volumul este de 400 ml și debitul acid de 18 mEq/12 h (Zollinger și colab., 1974).

Hipergastrinemia bazală, care depășește 1000 pg/ml, în condițiile existenței hipersecreției gastrice acide stabilește diagnosticul. Avînd în vedere că hipergastrinemia nu este specifică pentru sindromul Zollinger-Ellison, fiind constatată și în alte afecțiuni asociate cu hipersecreție (antru gastric reținut, hiperplazia sau hiperfuncția celulelor G antrale, rezecții ale intestinului subțire) sau cu hiposecreție gastrică (anemie pernicioasă, gastrită cronică, cancer gastric, vagotomie, feocromocitom), ca și faptul că amploarea creșterii gastrinemiei nu are uneori valoare discriminativă se recurge la efectuarea testelor de provocare. Gastrinomul se caracterizează printr-o creștere > 200 pg/ml față de nivelul bazal după administrarea de secretină, o creștere > 400 pg/ml față de nivelul bazal după infuzia de calciu, nivelul de gastrină rămînînd nemodificat sau crescînd cu mai puțin de 59% după prînzul test.

Localizarea tumorii se bazează în principal pe metodele imagistice, utilizîndu-se în ordinea crescîndă a performanței diagnostice: examenul radiologic, endoscopia, ultrasonografia, TC cu contrast i.v., angiografia selectivă. Determinările gastrinei din sîngele venos portal și venele tributare (Glowniak și colab., 1982), ca și ultrasonografia intraoperatorie (Sigel și colab., 1984) au ameliorat mult posibilitățile de localizare ale gastrinoamelor.

Diagnosticul malignității este dependent în principal de prezența metastazelor și poate beneficia de identificarea unor tipuri imunologice particulare de gastrină.

Evoluție naturală. Prognostic

Majoritatea gastrinoamelor sînt maligne și frecvent multiple. Posibilitățile actuale de tratament ale stării hipersecretorii au redus frecvența complicațiilor ulceroase și au adus pe prim plan evoluția tumorală. În ciuda ratei lente de creștere tumorală, metastazele sînt prezente între 31 și 90% din cazuri (Jensen și colab., 1986).

Tratament

Tratamentul are două obiective: suprimarea hipersecreției clorhidropeptice gastrice și măsuri adresate tumorii.

Controlul hipersecreției clorhidropeptice poate fi realizat prin măsuri medicale sau chirurgicale. Controlul medical al hipersecreției gastrice se realizează eficient prin utilizarea blocanți-

Scanned with OKEN Scanner

lor de receptori H_2 (cimetidină, ranitidină, famotidină), singuri sau în combinație cu anticolinergice, sau a omeprazolului (Howard și colab., 1985), ceea ce face ca gastrectomia totală de rutină să fie abandonată. Eficiența tratamentului depinde de stabilirea unei doze optime, care să reducă debitul clorhidric la mai puțin de 10 mEq în timpul orei precedente următoarei doze de antisecretor (Raufman și colab., 1983). Dozele utilizate sînt, de obicei, de două ori mai mari față de cele uzuale din boala ulceroasă.

Măsurile chirurgicale care vizează îndepărtarea organului țintă prin gastrectomie totală au devenit acte de excepție, indicîndu-se la subiecți care nu au acces la medicația antisecretorie (Thompson și colab., 1983). Vagotomia celulelor parietale este o măsură eficientă (Richardson și colab., 1985), rezervată pentru cazurile care necesită doze mari de blocanți ai receptorilor H_2, cînd nu este disponibil omeprazolul sau dacă gastrinomul nu poate fi localizat sau este nerezecabil și metastatic (Wolfe și Jensen, 1987). În sindromul Zollinger-Ellison, în cadrul MEN I, paratiroidectomia precede intervenția chirurgicală gastrică.

Tratamentul propriu-zis al gastrinomului. În cazul *gastrinomului nemetastatic,* tactica este diferită în funcție de tipul sporadic sau survenit în cadrul sindromului MEN I. În gastrinomul sporadic, cu localizare pancreatică, se practică enucleerea tumorii cefalice sau rezecția pentru cele localizate la nivelul corpului și cozii. În gastrinoamele cefalice nu se recomandă pancreatoduodenectomia, iar în cazul imposibilității detectării sediului tumoral nu se mai indică pancreatectomie distală oarbă (Morton și colab., 1986). În gastrinomul din sindromul MEN I, intervenția chirurgicală se indică numai în situația în care explorările imagistice permit localizarea tumorii. Multiplicitatea tumorilor reduce șansele de curabilitate chirurgicală în această situație (Thompson și colab., 1983). Rata lentă de creștere tumorală, impune rezecția oricărei tumori abordabile, chiar în cazul *gastrinoamelor metastatice* (Zollinger și colab., 1980). Chimioterapia (streptozotocină, clorozotocină, 5-fluorouracil, doxorubicină) este rezervată subiecților cu gastrinoame metastatice, care prezintă semne de creștere rapidă (Jensen și colab., 1983). Metastazele hepatice beneficiază uneori de embolizarea arterială hepatică (Carasco și colab., 1983).

Analogii de somatostatină inhibă atît secreția hormonală cît și hipersecreția gastrică (Ellison și colab., 1986) și probabil reduc dimensiunile metastazelor hepatice.

Adoptarea unui algoritm diagnostic și terapeutic facilitează luarea deciziei celei mai adecvate.

II.2. VIPOMUL

Cadrul nosologic

Sindromul diareei apoase cu hipopotasemie, deshidratare și deces prin insuficiență renală, în asociere cu un adenom pancreatic cu celule non-β a fost descris, în 1958, de Verner și Morrison. Diferitele sinonime care desemnează sindromul accentuează anumite trăsături clinice sau biologice: diaree apoasă, hipopotasemie, aclorhidrie (WDHA) (Marks și colab., 1967); diaree apoasă, hipopotasemie, hipoclorhidrie (WDHH) (Verner, 1968); holeră pancreatică (Matsumoto și colab., 1966) sau pun accentul pe agentul secretagog — peptidul intestinal vasoactiv: VIP-om. Avînd în vedere sursele posibil diferite ale secreției de VIP se preferă denumirea de sindrom Verner-Morrison sau VIP-om.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologie

Incidența vipomului este rară, prin extrapolarea datelor obținute pe anumite populații se poate aștepta o rată anuală de 1/10.000.000 (Krejs, 1987). Istoricul familial este absent cu excepția cazurilor rare în care boala face parte dintr-un sindrom MEN tip I. Tabloul clinic cuprinde un spectru foarte larg de manifestări (tabelul LXXII).

Tabelul LXXII

Manifestări clinice ale vipomului (Krejs, 1987)

Manifestări constante
Diaree
Hipovolemie
Acidoză
Hipopotasemie
Manifestări variabile
Aclorhidrie sau hipoclorhidrie
Hipercalcemie
Hipomagneziemie
Miopatie și/sau nefropatie hipokaliemică
Manifestări cutanate
Hiperglicemie
Vezică biliară mare, hipotonă

Diareea este manifestarea constantă depășind 700 ml/24 h, în condiții de suprimare a oricărui aport alimentar (Gardner, 1983), dar poate atinge cifre extreme de 17—21 l/24 h (Rood și colab., 1988). În stadiile de debut ale bolii, diareea poate îmbrăca un aspect intermitent, cu paroxisme și perioade de liniște.

Pierderile hidroelectrolitice produse de diaree determină deshidratarea cu hipopotasemie constantă și accentuată și acidoză metabolică.

Aclorhidria nu este un element constant, dar la jumătate dintre subiecți este histaminorefractară (Verner și Morrison, 1974). Tetania se produce prin hipomagneziemie și manifestările clinice se accentuează la tentativa de corecție a hipopotasemiei. Manifestările renale, datorite nefropatiei hipokaliemice, constituie o cauză a insuficienței renale și uremiei la pacienții netratați (Verner și Morrison, 1958). Manifestările musculare constau în astenie extremă și crampe musculare, iar cele cutanate cuprind erupții eritematoase, urticariene sau flush cutanat. Tulburările cardiace sînt rare și constau în tulburări de ritm sau manifestări de insuficiență cardiacă congestivă.

Patogeneza manifestărilor clinice

Manifestările clinice sînt legate de hipersecreția de VIP. Funcția majoră a VIP în condiții fiziologice este cea de neuropeptid, neurotransmițător sau neuromodulator, alături de cea de hormon gastrointestinal (Bryant și colab., 1976). VIP acționează asupra receptorilor specifici de pe celulele epiteliale intestinale (Binder și colab., 1980), activînd adenilciclaza și inducînd o secreție anionică activă de clor și bicarbonat la nivelul intestinului subțire, împotriva gradientului electrochimic, ceea ce determină o secreție netă de apă și electroliți, care depășește capacitatea de absorbție a colonului și se manifestă sub forma diareei apoase. În patogeneza diareei, secreția gastrică, biliară și pancreatică nu joacă un rol semnificativ, rolul major revenind stării hipersecretorii a mucoasei intestinului subțire (Rambaud și colab., 1975). Un rol important îl joacă, de asemenea, secreția realizată la nivelul colonului, care contribuie la diaree și pierderile de bicarbonați (Foster și colab., 1983).

Hipopotasemia se produce atît prin pierderi intestinale, cît și prin hiperaldosteronismul secundar datorită hipovolemiei (Levitan și Ingelfinger, 1965).

Tumorile endocrine pancreatice sînt adesea mixte (Long și colab., 1981) sau multihormonale, încît mediatorii secretați de vipoamele pancreatice pot aparține unor categorii biochimice distincte: peptide (VIP; peptida histidinizoleucină, somatostatină, PP, gastrină, glucagon, insulină, calcitonină, neurotensină, halodermină), amine biologic active (serotonină), prostaglandine

Scanned with OKEN Scanner

(Chen și colab., 1986). În patogeneza sindromului diareic pot fi incriminate PP, calcitonina, prostaglandinele. Toate vipoamele cosecretă peptida histidin-izoleucină (PHI), care are efect secretagog asemănător cu al VIP, deși de 32 de ori mai redus (Bloom și colab., 1983). Diareea este tipic secretorie.

Diareea apoasă produce hipovolemia și deshidratarea și este responsabilă de hipopotasemia severă, în medie de 2,2 mEq/l (Verner și Morison, 1974). Pierderile fecale de potasiu depășesc 300 mEq/24 h, față de valoarea normală de 15 mEq/24 h. Hipopotasemia determină instalarea nefropatiei tubulare hipokaliemice, ca substrat al suferinței renale la care mai poate contribui și hipercalcemia. Pierderea fecală de bicarbonat conduce la instalarea acidozei metabolice. Suferința cardiacă și în principal tulburările de ritm se explică în cadrul tulburărilor hidroelectrolitice și acido-bazice. Suferința musculară are același substrat.

Hipercalcemia se poate datora atît efectului VIP, care stimulează resorbția osoasă (Hohmann și colab., 1983), cît și coexistenței unui adenom paratiroidian în cadrul sindromului MEN I.

Hipo- și aclorhidria sînt prezente în contextul conservării masei celulare acido-secretante, VIP fiind un puternic inhibitor al secreției gastrice acide (Schoor și colab., 1974). Manifestările cutanate pot fi puse în legătură cu o secreție crescută de glucagon, iar flush-ul și hipotensiunea arterială sînt determinate de efectul vasodilatator al VIP.

Tulburările de glicoreglare (hiperglicemia și scăderea toleranței la glucoză) se produc datorită efectului glicogenolitic al VIP (Go și Korinek, 1982). Relaxarea musculaturii vezicii biliare este de asemenea un efect secundar al VIP (Matsumoto și colab., 1966).

Morfopatologie

Secretagogul, responsabil de producerea sindromului, poate avea două surse majore: celulele pancreatice insulare non-beta sau celulele derivate din creasta neurală.

Vipomul pancreatic. Substratul morfologic al sindromului Verner-Morrison este constituit de adenomul (43%), carcinomul (37%) sau microadenomatoza sau carcinomatoza celulelor insulare non-β (20%) (Mekhjian și O'Dorisio, 1981). Identificarea caracterului secretor al țesutului pancreatic se face prin examen histologic, electronomicroscopic, imunocitochimic și în imunofluorescență (Krejs, 1987). Într-un caz se semnalează, ca substrat al producerii de VIP, un adenocarcinom mucinos moderat diferențiat (Rood și colab., 1988).

Vipomul neural se întîlnește în 17% din cazurile de vipom (Long și colab., 1979). Sindromul Verner-Morrison apărut la copii sub 10 ani este totdeauna de cauză neurală și apare în cadrul unui ganglioneurom, neuroblastom sau a neurofibromatozei (Kaplan și colab., 1980). Producția de VIP se poate asocia rareori cu feocromocitomul (Cooperman și colab., 1978).

Creșterea concentrației serice de VIP cu sindrom diareic apos se întîlnește și în tumori bronșice secretante de VIP (Said și Falloona, 1975), iar fără sindrom diareic, în insuficiența hepatică, prin tulburarea metabolizării hepatice a polipeptidului (Hunt și colab., 1979).

Diagnostic pozitiv și diferențial

Diagnosticul de vipom se bazează pe prezența diareei cu caracter secretor (volum mare, persistența la suprimarea alimentației orale, absența „găurii osmotice", scaun izotonic cu plasma), cu pH alcalin, datorită pierderilor de bicarbonat, impunînd identificarea secretagogului intestinal și a sursei sale. Determinările radioimunologice de VIP evidențiază creșterea concentrației plas-

Scanned with OKEN Scanner

matice la valori > 500 pmol/l (Krejs, 1987). O investigație completă a unui sindrom diareic apos trebuie să cuprindă și determinarea concentrației serice a calcitoninei, PHI și obținerea unui profil complet a secreției de hormoni gastrointestinali: PP, glucagon, insulină, gastrină, neurotensină, somatostatină, motilină, secretină.

Localizarea tumorii se face prin tehnici imagistice. Identificarea sa este facilitată de vascularizația ei mai bogată. În cazul rezultatelor negative, dar cu suspiciune fermă, se indică laparotomia exploratoare. Tumoarea este supusă examenului histologic, imunocitochimic și în imunofluorescență, iar prin tehnici radioimunologice se determină conținutul VIP din extractul tisular (Krejs, 1987).

Diagnosticul diferențial se face cu celelalte diarei secretorii (tabelul LXXIII).

O problemă deosebită de diagnostic diferențial o reprezintă pseudovipomul (sindromul pseudo-Verner-Morrison, holera pseudopancreatică, diareea secretorie idiopatică). Diareea secretorie cronică idiopatică se definește prin prezența unei diarei cu caracter secretor, dar cu un volum care nu depășește 750 ml/24 h, excluderea uzului de laxative și a altor boli ce pot determina o diaree cronică secretorie, în prezența unei concentrații normale de VIP și calcitonină. Severitatea sindromului este variabilă, un procentaj important din cazuri răspunzînd favorabil la administrarea de opiu sau prednison.

Evoluție naturală. Prognostic

Boala evoluează cu perioade intermitente de diaree și scaune normale, în medie 3 ani, înainte de stabilirea diagnosticului (Kraft și colab., 1970). Evoluția și prognosticul depind de substratul morfologic, dar chiar și în cazul adenoamelor rezecabile, diagnosticul tardiv și complicațiile hidroelectrolitice întunecă prognosticul. În cazul carcinoamelor, metastazele sînt prezente în momentul diagnosticului la 68% din cazuri. În vipoamele maligne, supraviețuirea nu depășește un an din momentul stabilirii diagnosticului (Kahn și colab., 1975).

Tratament

Un tratament eficient este condiționat de un diagnostic corect și facilitat de adoptarea unui algoritm de diagnostic și terapie. Măsura terapeutică fundamentală este rezecția tumorii, ceea ce presupune, în cazul tumorilor maligne, identificarea în stadiu terapeutic util. În cazul în care expirarea chirurgicală nu evidențiază tumoarea și se presupune existența microadenopatozei, se practică pancrea-

Tabelul LXXIII

Diareile secretorii

Etiologia	Secretagogul	Sediul principal al acțiunii
Sindromul Verner-Morrison	VIP	Intestinul subțire
Sindromul Zollinger-Ellison	Gastrina	Stomacul
Sindromul carcinoid	Serotonină, prostaglandine	Intestinul subțire
Carcinomul medular al tiroidei	Calcitonină, prostaglandine	Intestinul subțire
Mastocitoză sistemică și leucemie cu bazofilie	Histamină	Stomacul
Infecții intestinale	Exotoxine bacteriene	Intestinul subțire
Adenomul vilos	?	Colonul

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul LXXIV

Tratamentul vipomului
(după Mekhjian și O'Dorisio, 1987)

Reechilibrare hidroelectrolitică și acidobazică
Corectarea tulburărilor de absorbție și secreție
Creșterea absorbției
— corticosteroizi
— agoniști α-2 adrenergici
— angiotensina II
Inhibarea secreției
— indometacin
— carbonat de litiu
— fenotiazine
— opiacee
— propranolol
— blocanți ai canalelor de calciu
— inhibitori ai adenilciclazei
— somatostatina și analogi sintetici
— analogi ai VIP
Tratament chirurgical
Rezecția tumorii
Pancreatectomie parțială
Chimioterapie
Streptozotocină
Clorozotocină
5-fluorouracil

tectomia celor 2/3 distale ale pancreasului.

Măsurile terapeutice medicale se sumează celor chirurgicale (tabelul LXXIV), avînd ca obiectiv reechilibrarea hidroelectrolitică și acidobazică, inhibiția secreției sau creșterea absorbției intestinale. Un loc aparte îl ocupă tratamentul cu analogi sintetici ai somatostatinei, care controlează foarte eficient diareea secretorie asociată vipomului (Kraenzlin și colab., 1985), iar dezvoltarea antagoniștilor VIP deschide noi perspective terapeutice (Pandol și colab., 1986).

II.3. INSULINOMUL

Cadrul nosologic

Insulinomul exprimă generic proliferarea neoplazică sau hiperplazică a celulelor betainsulare din pancreas sau ectopice, capabile de a produce insulină și/sau precursori în exces, dezvoltîndu-se consecutiv sindromul clinic hipoglicemic. Este identificat, în anul 1927, de Wilder și colab., iar în 1935, Whipple descrie triada simptomatică: manifestări neuropsihice și vasomotorii, consecința hipoglicemiei spontane sau de post, glicemia sub 50 mg%, dispariția simptomelor după glucoză administrată oral sau intravenos. Al IV-lea element de referință, identificarea prin metode radioimunologice a hipersecreției de insulină, este adăugat de Yalow și Berson (1959).

Tablou clinic

Simptomele fiind nespecifice, se grupează într-un complex sindromatic de manifestări neuropsihice — „neuroglicopenia" și vegetative, simpatice. Se descriu trei categorii de manifestări: ale sistemului nervos central: diplopie, spasme musculare, convulsii, comă; ale sistemului nervos simpatic: flush, transpirații, tremurături, răceala extremităților, tahicardie, astenie, hipertensiune arterială, greață, vărsături, senzație de

Scanned with OKEN Scanner

foame; tulburări psihice: labilitate, dezorientare, amnezie, stare de agitație, neliniște (Rogers, 1960).

Debutul este cel mai adesea brusc, sub forma unei crize tardive postalimentar (în general post de peste 12 ore), dimineața sau după eforturi fizice mari, crizele pot fi de scurtă durată, trecătoare, de mică intensitate sau grave, chiar mortale. Variabilitatea simptomelor, ca tip, intensitate, durată, gravitate, interval de apariție sînt înregistrate chiar la același bolnav. Nespecificitatea simptomelor, combinațiile diferite, întîrzie diagnosticul în medie cu 3 ani (Service și colab., 1976). Majoritatea bolnavilor, între crize, nu manifestă acuze. Recunoașterea legăturii cu postul prelungit determină creșterea numărului de mese, cauză de obezitate aici des înregistrată. Ulcerul duodenal se asociază insulinomului relativ frecvent. Semnele neuropatiei insulinice (hiporeflexie, tulburări senzoriale) sînt rare.

Electroencefalograma din timpul episodului hipoglicemic este inconstant modificată și se corelează cu severitatea manifestărilor neurologice.

Uneori tabloul clinic evoluează insidios, cronic, legat de hiperinsulinismul continuu. Manifestările sînt necaracteristice și cuprind tulburări de memorie, alterarea personalității, manifestări psihice de tip paranoic, demență.

Variabilitatea tabloului clinic depinde de valoarea hipoglicemiei, în general sub 40 mg%, și de viteza instalării: cînd glicemia scade brusc predomină fenomenele simpatice, iar cînd scade progresiv, cele „neuroglicopenice" (Marx și Samols, 1974).

Insulinomul nu se însoțește de manifestări secundare hipoglicemiei în două situații: forma localizată în regiunea periportală (rară), de obicei malignă, care determină rapid fenomene de hipertensiune portală, clinic evidente înaintea sindromului neuroglicopenic (Danforth și colab., 1984); asociat cu alte tumori endocrine (multiple endocrine, neoplasia — MEN tip I) cînd secretă puțină insulină sau ceilalți hormoni au acțiune contrară insulinei (Deftos, și colab., 1981).

În 10% din cazuri, insulinomul este malign, astfel că tabloului clinic de hipoglicemie i se asociază hepatomegalia metastatică.

Morfopatologie

În 70—80% din cazuri, insulinomul este reprezentat de un nodul singular cu diametrul de 2—2,5 cm, localizat în oricare din segmentele pancreasului. Uneori, se dezvoltă în afara glandei, ectopic, în peretele duodenului, stomacului, hilului splinei, retroperitoneal, posibilitate în care poate exista asociată și tumoarea pancreatică. În 10% din cazuri poate fi identificat sub alte aspecte: noduli multipli, microadenomatoși, dispersați în toată glanda, de obicei asociați cu alte adenoame endocrine, fiind incluși în MEN tip I; formațiuni necapsulate, repartizate difuz, realizînd așa-numita „hiperplazie difuză"; nesidioblastomul (inițial confundat cu insulinomul propriu-zis), identificat aproape în exclusivitate la nou-născuți.

Precizarea tipului de tumoare insulară pe criterii histopatologice este dificilă. O modalitate modernă de diferențiere o realizează identificarea polipeptidei secretate în exces prin tehnici de microscopie electronică, imunocitochimie și histochimie.

În 10% din cazuri, insulinomul este malign. Criteriul histopatologic de diferențiere este incert; numărul mare al mitozelor sau polimorfismul nuclear nu indică cu certitudine malignitatea. Caracterul infiltrativ masiv sau metastazele în ganglioni și ficat sînt indici siguri.

Patogeneza manifestărilor clinice

Tabloul clinic este cauzat de scăderea glucozei sanguine sub limita fiziologică, urmare a secreției crescute de

Scanned with OKEN Scanner

insulină în condițiile postului prelungit. Diminuarea glucozei plasmatice sub 55 mg% la bărbați și 35 mg% la femei se înregistrează la 80—95% dintre bolnavii cu insulinom, după 24 de ore, și mai sigur 48 de ore de post (Marks, 1974).

Dezvoltarea manifestărilor de neuroglicopenie și simpaticotonie sînt rezultatul scăderii glucozei la nivel cerebral și a hipersecreției de catecolamine.

Gravitatea tabloului clinic depinde de nivelul scăzut al glucozei circulante, de rapiditatea scăderii, de promptitudinea intervenției mecanismelor de contrareglare, de integritatea morfofuncțională a sistemului nervos central, îndeosebi a circulației cerebrale anterioară accidentului glicopenic.

În patogeneza ulcerului duodenal, frecvent înregistrat, se implică creșterea clorhidriei gastrice prin hipertonia vagală din hiperinsulinism.

Obezitatea se dezvoltă ca urmare a creșterii aportului alimentar prin numărul meselor și cantitativ, indusă voluntar, în scopul prevenirii crizelor hipoglicemice legate de post sau prin creșterea apetitului în condițiile hiperinsulinismului.

Asocierea cu MEN tip I imprimă un tablou clinic condiționat de hipersecreția celorlalți hormoni, de dominanța unora dintre ei.

Diagnostic pozitiv

Metodologia de diagnostic cuprinde criteriul clinic și examinările de laborator.

Clinic, diagnosticul este sugerat de episoadele acute, repetate, de manifestări neuropsihice și/sau adrenergice, variate ca durată și intensitate, dimineața à jeun, tardiv postalimentar ori după eforturi fizice mari, care cedează prompt la administrarea glucozei. Episodul poate fi reprodus după un post mai îndelungat (complet sau reducerea substanțială a aportului caloric) de 24 sau 48 de ore. Triada lui Whipple a rămas valabilă și astăzi. Fenomenele adrenergice matinale, cu creșterea excesivă a poftei de mîncare, pot sugera, de asemenea, diagnosticul.

Probele de laborator confirmă sau infirmă supoziția clinică ierarhizîndu-se în anumite etape. Se utilizează 4 categorii de teste: glicemia, determinarea insulinemiei, a precursorilor (proinsulina) și a C-peptidei; metode imagistice pentru identificarea și localizarea tumorii; markeri tumorali de malignitate.

Glicemia se determină à jeun după un post de 12—14 ore, în timpul crizelor (mai multe probe), sau după un post de 24—48—72 de ore. Valorile sugestive pozitivității diagnosticului sînt sub 40 de mg% (2,2 mM).

Insulinemia, determinată radioimunologic (insulina imunoreactivă — IRI), este crescută la majoritatea bolnavilor. Se determină în paralel cu glicemia, în aceleași condiții. Valori peste 6 μU/ml, în prezența hipoglicemiei, sînt sugestive diagnosticului pozitiv (Comi și colab., 1986). Importanța determinării se referă și la diferențierea de alte cauze de hipoglicemie decît hiperinsulinismul.

Proinsulina se determină radioimunologic. Testul este deosebit de valoros prin rata crescută a sensibilității și specificității diagnosticului și ca marker de malignitate (Yamada, 1983). Unele forme de insulinom malign pot fi secretoare predominant de proinsulină, caz în care IRI este normală sau chiar scăzută (Alsever și colab., 1975).

C-peptida, la bolnavii cu insulinom, se constată valori peste 60 pg/ml.

Testele secretagoge se bazează pe proprietatea unor substanțe ca: tolbutamid, glucagon, ceruleina, calciu, aminoacizi-arginina, leucina de a crește secreția insulinei. Se determină concomitent cu glicemia și IRI.

Testele de supresie se bazează pe constatarea că în insulinom

Scanned with OKEN Scanner

administrarea supresorilor influențează puțin IRI și proinsulina, care continuă să rămînă la valori crescute față de normal (Turner și Harris, 1974).

Studiile de imunohistochimie, microscopie electronică și histochimie identifică, de asemenea, secreția crescută a insulinei.

Metodele imagistice localizează tumoarea avînd performanțe diagnostice diferite (tabel LXXV).

Tabelul LXXV

Sensibilitatea diagnostică a testelor imagistice în insulinom

Metoda	Sensibilitatea %
Ecografia	20—63
Tomografia computerizată	10—80
Angiografia selectivă	60—90
Cateterizarea venoasă transhepatică percutană	25—100
Rezonanța magnetică	fără experiență

Markeri tumorali de malignitate. S-a constatat că insulinomul malign secretă gonadotrofină corionică umană (hCG). Se identifică radioimunologic la 60—70% din bolnavii cu insulinom (Kahn și colab., 1977). Tumoarea benignă nu are această particularitate. Determinarea proinsulinei se înscrie ca un parametru valoros fiind mai crescută comparativ cu insulinomul benign.

Identificarea insulinomului presupune adoptarea unui algoritm diagnostic.

Diagnostic diferențial

Se impune ca o urgență ținînd seama de gravitatea tabloului clinic. Problemele de diagnostic diferențial se referă la manifestările clinice, la hipoglicemia indusă de post, iatrogenă sau indusă voluntar, cu alte tumori pancreatice. Se impune diferențierea față de sindroamele neurologice: epilepsie, come, tumori cerebrale, migrenă, accidente vasculare cerebrale cu hemiplegie, atrofie musculară progresivă, neuropatie periferică, de sindroame psihiatrice (depresii, schizofrenie, histerie, nevroză), boli endocrine (hipertiroidism, feocromocitom), de spasmofilie, afecțiuni cardiovasculare (hipertensiune arterială, crize Adams-Stokes).

Diagnosticul diferențial al hipoglicemiilor impune excluderea hipoglicemiei à jeun observată mai des în următoarele circumstanțe: tumori noninsulinice extrapancreatice secretoare de substanțe cu efecte hipoglicemiante, afecțiuni endocrine (hipopituitarism, insuficiența corticosuprarenală), boli hepatice (glicogenoză, ciroză, hepatită acută), alcoolism, septicemie. Uneori, trebuie diferențiat de hipoglicemiile date de folosirea abuzivă, fără indicație medicală a insulinei sau antidiabeticelor orale — sulfonilureea (tabel LXXVI).

Evoluție, complicații, prognostic

Evoluția înregistrează perioade alternative acute sau de acalmie. În formele ușoare, de scurtă durată, revenirea este spontană. Formele grave pot fi mortale dacă nu sînt recunoscute și tratate cu maximă urgență. Formele cronice sînt lent progresive, dominînd manifestările psihice și neurologice. Perspectiva vindecării nu este posibilă fără tratament.

Complicațiile sînt cele ale accidentelor hipoglicemice în general. În formele maligne se asociază extensia locală și la distanță a tumorii cu complicațiile corespunzătoare. Obezitatea implică și ea riscurile de îmbolnăvire caracteristice.

Prognosticul bolii depinde de gravitatea tabloului clinic, de rapiditatea precizării diagnosticului, de instituirea tratamentului de urgență și de fond, de forma benignă sau malignă. Tratamentul chirurgical radical oferă perspectiva vindecării la majoritatea

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul LXXVI

Testele și valoarea lor în diagnosticul diferențial dintre insulinom și hipoglicemia iatrogenă (după Comi și colab., 1986)

Test	Insulinom	Administrare voluntară	
		Insulină	Sulfonilureea
IRI	normală sau crescută	normală sau crescută	normală sau crescută
C-peptida	normală sau crescută	scăzută	—
Proinsulina	de obicei crescută crescută	normală sau scăzută	normală
Anticorpi anti-insulină	absenți	prezenți	absenți
Sulfonil uree sanguină	absent	absent	prezent

bolnavilor. Există și posibilitatea recurențelor (tumori multiple, neidentificate pre- și intraoperator).

Tratament

Tratamentul chirurgical. Tumorile care pot fi localizate se extirpă în totalitate. Insulinomul incapsulat este ușor de înlăturat. Intraoperator, pancreasul se explorează prin palpare și ecografic, pentru evidențierea formelor multifocale (10%) sau pentru identifcarea localizării în formele nedecelate preoperator. Dezvoltarea caudală permite extirparea întregii zone. Se explorează ficatul, pentru identificarea metastazelor, și zona extrapancreatică pentru decelarea tumorilor primitive pe țesut aberant. Postoperator, 63% din bolnavi se vindecă, 16% continuă să aibă hipoglicemie intermitentă, iar 10% rămîn cu hiperglicemie continuă (Stefanici, 1971). În tumorile maligne, cu metastaze hepatice, se practică embolizarea arterei hepatice.

Tratamentul medical este mijlocul terapeutic esențial în tumorile insulare. Se utilizează preoperator pînă la depistarea sediului tumorii sau în caz de inoperabilitate. Mijloacele terapeutice medicale sînt dieta și tratamentul medicamentos. Dieta se referă la o alimentație echilibrată, cu mese repetate, dar mici; se previne creșterea în greutate. Tratamentul medicamentos cuprinde preparate antisecretoare și antagoniști ai insulinei (cu efect hiperglicemiant, citostatice (în tumorile maligne) și simptomatice. *Diazoxidul* (200—600 mg/zi) este preparatul cel mai utilizat. 60% dintre bolnavi răspund bine la această medicație. Somatostatina sau analogii săi (Osei și O'Dorisio, 1985) au efecte insulino-supresoare, activitatea biologică a insulinei scade. Răspunsul la medicație este mai modest comparativ cu diazoxidul. Blocanții de calciu sînt eficace, se administrează doar în eșecurile de tratament cu diazoxid. Propranololul are efecte hipoglicemiante probabil prin betablocada simpatică. Difenilhidantoina are uneori efecte favorabile probabil tot prin blocada calciului. Nu este folosit curent. Se mai folosește AH_4 (propranolol, clorpromazină și extract de beladonă) cu rezultate promițătoare (Mincu și Cheța, 1986). Alte preparate folosite sînt corticoizii, glucagonul (în urgențele hipoglicemice).

Chimioterapia se indică în insulinomul malign inoperabil cu sau fără metastaze. Se asociază tratamentului insulinosupresor. Preparatele folosite sînt: streptozotocina, 5-fluorouracil, doxorubicina, decarbazina, nitrozu-

Scanned with OKEN Scanner

rea. Rezultatele cele mai bune s-au înregistrat după poliochimioterapia cu streptozotocină + 5-fluorouracil, cu supraviețuire de 4 ani (Moertel și colab., 1980).

Tratamentul simptomatic se referă la corectarea rapidă, urgentă, a hipoglicemiei prin glucoză orală sau intravenos.

Recuperarea se referă la bolnavii cu sechele neurolgice și psihiatrice prin fizioterapie, vitamine B, glucoză intravenos.

II.4. GLUCAGONOMUL

Cadru nosologic

Termenul definește prezența unui sindrom clinic hiperglicemic, pemfigoid și a unei tumori alfa-2-insulare pancreatice producătoare de glucagon și cu nivel crescut al glucagonului plasmatic.

Boala este rară, raportul F/B este de 8/1 (Mallinson și colab., 1974); vîrsta predilectă este în decada a 6-a de viață.

Tablou clinic

Sindromul glucagonomului cuprinde 3 elemente clinice de bază: diabetul zaharat, leziunea cutanată tipică, eritemul necrolitic migrator și anemia.

Caracteristică bolii și prezentă întotdeauna este leziunea cutanată, care are o evoluție caracteristică, progresivă, pe o durată de 7—14 zile. Trece prin etape succesive: macule eritematoase, leziuni buloase necrotice, cu conținut fluid-filant, infectate de cele mai multe ori, detașarea epidermei, cruste cu eritem în jur și vindecare. Ulterior, zona rămîne pigmentată. Distribuția predilectă este perineală și fesieră, părțile distale ale membrelor, fața anterioară a toracelui. Se asociază și alte modificări cutaneomucoase: glosita atrofică, stomatita angulară, cheilita, distrofia unghiilor, păr friabil, vulvovaginite.

Diabetul zaharat apare fie sub forma toleranței scăzute la glucoză, fie manifest, dar echilibrat alimentar sau prin mici doze de insulină. Nu s-au înregistrat complicații.

Anemia este normocromă, normocitară. Sideremia este scăzută. Rar examenul măduvei osoase evidențiază numeroși sideroblaști.

Inconstant s-au înregistrat și alte manifestări: anorexie, scădere din greutate 6—18 kg (Mallinson și colab., 1974), diaree, purpură, accidente tromboembolice, tulburări psihice și neurologice, hipolipemie, hipoaminoacidemie.

Se malignizează frecvent. Metastazele hepatice asociază bolii tabloul clinic sugestiv.

Morfopatologie

Dezvoltarea tumorii este înregistrată mai frecvent, 64%, în regiunea corporeo-caudală, 8% la cap, iar în 28% este extinsă în întreaga glandă (Mallinson și colab., 1974); rar sînt multifocale.

Originea tumorii din celulele alfa este argumentată de microscopia electronică. Excesul de glucagon este demonstrat prin imunofluorescență (Lomski și colab., 1969).

Patogeneza manifestărilor clinice

Glucagonul, secretat în exces de celulele tumorale alfa-2-insulare este factorul inițiator și de întreținere a tabloului clinic. În glucagonom s-a demonstrat heterogenitatea glucagonului imunoreactiv, cuprinzînd proglucagonul și glucagonul (Holst, 1983) Numai 26% din glucagonul plasmatic secretat are activitate biologică (Hendriks și colab., 1984). Efectele lor biologice se referă la glicogenoliză, lipoliză, gluconeogeneză, cetogeneză, hipoaminoacide-

Scanned with OKEN Scanner

mie, inhibiția secreției de insulină și somatostatină (Lin, 1980).

Mecanismul leziunilor cutanate este controversat. Este implicată scăderea tisulară a zincului, argumentată prin răspunsul favorabil după tratament (Tasman-Jones, 1975); scăderea aminoacizilor și acizilor grași esențiali este o altă ipoteză susținută de argumentul terapeutic (Kahan și colab., 1977).

Diabetul zaharat se datorește efectelor directe ale glucagonului în metabolismul hidraților de carbon, cît și efectului inhibitor asupra secreției de insulină.

Anemia este consecința aportului alimentar scăzut, a tulburărilor eritropoiezei în condițiile hipoaminoacidemiei.

Scăderea din greutate este progresivă, se realizează datorită anorexiei și diareei, prin acțiunea catabolică și antianabolică a glucagonului.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul de glucagonom este sugerat de apariția leziunilor cutanate tipice la un bolnav cu diabet zaharat. Se confirmă prin decelarea radioimunologică a glucagonului plasmatic la valori peste 500 pg/ml (în general 800—3000). Tumoarea fiind suficient de mare este bine vizibilă prin ecografie și tomografie computerizată. Citologia fragmentului bioptic, obținut prin puncția aspirativă percutană ghidată ecografic, crește acuratețea diagnosticului. În cazurile incerte se folosesc teste de provocare a hiperglicemiei cu glucagon exogen sau alfasecretagoge-arginina, alanina. Reacția hiperglicemică excesivă demonstrează probabilitatea glucagonomului (Haubrich și Berk, 1979).

Diagnostic diferențial

Se ridică problema diferențierii de alte leziuni cutanate asemănătoare. Absența manifestărilor clinice asociate, examenul histologic, glucagonemia normală, sînt elemente care precizează diagnosticul. Cu dificultate se diferențiază de diabetul zaharat primar, asociat cu leziuni cutanate de tipul eczemelor eritematoase, mai ales cînd glucagonul plasmatic este crescut. Creșterea glucagonului plasmatic (dar nu peste 500 pg/ml) se întîlnește și în: ciroza hepatică, insuficiența renală, septicemie, sindromul Cushing, traumatisme, boli severe, pancreatita cronică, hiperglucagonemia familială (care a fost considerată ca o variantă de debut a glucagonomului din identificarea, în două cazuri, a asocierii cu tumoarea) (Boden și Owen, 1977).

Evoluție, prognostic

Spre deosebire de alte tumori insulare, glucagonomul evoluează foarte lent, dar progresiv. Potențialul transformării maligne este foarte mare, evoluția avînd în aceste cazuri caracterul bolii maligne. De cele mai multe ori, la momentul stabilirii diagnosticului, metastazele sînt deja prezente.

Tratament

Ablația tumorii este mijlocul terapeutic esențial, chiar și în prezența metastazelor. Asocierea chimioterapiei adjuvante sau paleative oferă perspectiva supraviețuirii mai îndelungate. Tratamentul de elecție este streptozotocina sau streptozotocina cu 5-fluorouracil. Se asociază tratamentului de bază, somatostatina, anticoagulante, antibiotice, corticoizi, vitamine din grupul B, preparate de zinc.

II.5. SOMATOSTATINOMUL

Cadru nosologic

Tumoarea endocrină, somatostatinomul, secretă în exces somatostatina (SMS), hormon responsabil de triada

Scanned with OKEN Scanner

simptomatică a bolii: litiaza biliară, diabetul zaharat și diareea cu steatoree.

După 4 ani de la identificarea somatostatinei (Brazeau și colab., 1973), se comunică primele două cazuri de somatostatinom (Larsson și colab., 1977, Ganda și colab., 1977). Boala este rară pînă în prezent fiind comunicate 43 de cazuri. Domină la sexul feminin, avînd incidența maximă între 32—55 ani.

Tablou clinic

Triada simptomatică: diabetul zaharat, litiaza biliară, diareea cu steatoree este prezentă la majoritatea bolnavilor, fiind singurele elemente clinice care împreună trebuie să atragă atenția asupra probabilității diagnosticului.

Diabetul zaharat este moderat, necomplicat, echilibrat prin regim alimentar, rar necesită insulină. Se semnalează la 95% din bolnavi (Vinik și colab., 1987). Litiaza biliară, înregistrată la 60%, se comportă întocmai unei boli autonome. Diareea cu steatoree, expresie a suferinței exocrine pancreatice, apare la aproximativ 80% din bolnavi. Se mai semnalează: grețuri, vărsături, dureri abdominale, balonări postprandiale, scădere din greutate, hipo-sau aclorhidrie, anemie sideropenică.

Secreția multiplelor peptide, alături de somatostatină, modifică tabloul clinic, întîrziind precizarea diagnosticului. Astfel sînt: insulina, glucagonul, ACTH, calcitonina, gastrina, motilina, somatocrinina, VIP, polipeptidul pancreatic, bombesina, PGE_2. Explică manifestările clinice asociate: hipoglicemia, ulcerul gastroduodenal, sindromul Cushing, sindromul diaree-flush-cefalee-tahicardie. Manifestările clinice preced diagnosticul cu 6 luni — 10 ani.

Dezvoltarea malignă a tumorii cu extensia locală și la distanță, imprimă tabloului clinic gravitatea corespunzătoare stadiului.

Morfopatologie

Tumoarea este localizată mai frecvent la capul pancreasului, în 70% din cazuri cu dimensiunile de 2—10 cm. Potențialul malign este ridicat, iar metastazele se dezvoltă precoce, mai des în ficat, dar și în oase, cutanat sau glandular.

Histologia, de cele mai multe ori, corespunde carcinomului de origine endocrină, trabecular sau glandular (Chadenas și colab., 1985). Între celule deseori sînt depozite de amiloid (Levi și colab., 1988). Imunohistochimia evidențiază zone de secreție hormonală imunoreactivă doar în 30—60% din tumoare.

Patogeneza manifestărilor clinice

Tabloul clinic reflectă acțiunea farmacologică a hormonului secretat în exces: inhibă secreția hormonului de creștere, de TSH, insulină, glucagon, PP, gastrină, CCK-Pz, secretină, activitatea reninei, scade răspunsul celulelor parietale la pentagastrină, histamină și alimente, diminuă evacuarea gastrică și absorbția intestinală a aminoacizilor, grăsimilor și glucidelor, scade contractilitatea vezicii biliare, determină insuficiența exocrină pancreatică funcțională prin reducerea hormonilor duodenali.

Diabetul este moderat, necomplicat, prin reducerea importantă a insulinei și doar moderată a glucagonului. Litiaza biliară se dezvoltă ca urmare a hipotoniei și stazei veziculare. Diareea cu steatoree este expresia insuficienței exocrine pancreatice, a scăderii clorhidriei, reducerii absorbției intestinale a hipotoniei și stazei veziculare. Scăderea din greutate este consecutivă sindromului de malabsorbție al aportului alimentar redus și hipoanabolismului.

Tabloul clinic uneori este atipic, nespecific, cuprinde numai o parte din elementele definitorii, datorită polipeptidelor asociate somatostatinei.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic pozitiv

Elementele clinice sugestive sînt: diabetul zaharat, litiaza biliară, insuficiența exocrină pancreatică, diareea cu steatoree. Cînd există această asociere se impune explorarea ecografică (tumoare hipoecogenă) și CT a pancreasului (masă cu densitate scăzută) întrucît somatostatinomul este suficient de mare pentru a putea fi identificat. Pancreatografia endoscopică retrogradă poate evidenția obstrucția completă sau incompletă cu neregularități ale canalului Wirsung. Criteriul de certitudine al diagnosticului este nivelul crescut (de 10—50 de ori față de normal) a somatostatinei plasmatice imunoreactive (Vinik și colab., 1981). Stimularea excesivă a secreției de somatostatină după tolbutamid reprezintă un test valoros. Se reține, de asemenea, scăderea hormonului de creștere, a glucagonului și insulinei. De cele mai multe ori diagnosticul se stabilește în cursul laparotomiei pentru litiaza biliară sau pentru tumoarea pancreatică malignă. Examenul imunohistochimic în aceste cazuri precizează și tipurile de peptide secretate, frecvent asociate secreției de somatostatină.

Diagnostic diferențial

Sînt incluse numeroase entități clinice legate de variabilitatea tabloului clinic. Asocierea cu sindroamele de hipersecreție multiendocrină simulează neoplazia endocrină multiplă (MEN tip I) de care trebuie diferențiată. Tumoarea identificată impune diferențierea între forma benignă și malignă.

Evoluție, complicații, prognostic

Evoluția este marcată de apariția complicațiilor îndeosebi ale litiazei biliare (angiocolecistita acută, pancreatita acută) și ale sindromului malabsorbtiv.

Prognosticul depinde de tipul tumorii, benignă sau malignă, de stadiul de evoluție și de eficiența terapiei aplicate.

Tratament.

Cura radicală chirurgicală, folosind diferite metode, în funcție de localizarea și extensia tumorală este posibilă la un număr restrîns de bolnavi; de obicei tumoarea este identificată incidental cu ocazia colecistectomiei pentru litiaza biliară. Chirurgia paleativă este mijlocul terapeutic cel mai des folosit datorită depistării tardive în stadiul de tumoare malignă inoperabilă.

Chimioterapia adjuvantă sau paleativă include, cu rezultate neinterpretabile statistic, dar în unele cazuri satisfăcătoare, steptozotocina asociată cu 5-fluorouracil.

II.6. TUMOAREA SECRETANTĂ DE POLIPEPTIDĂ PANCREATICĂ (PP)-PP-om

Este o entitate nosologică caracterizată prin creșterea nivelului PP plasmatice, dată de proliferarea neoplazică sau hiperplazică a celulelor producătoare de PP și fără un tablou clinic de referință. De cele mai multe ori se asociază altor tumori endocrine, reprezentînd markerul diagnostic al acestora (Polak și colab., 1976).

PP a fost descoperit incidental, în anul 1972, de două grupuri de cercetători (Chance și Jones; Timmel și colab.).

Apare în egală măsură la ambele sexe; vîrsta predilectă este între 50—55 de ani.

Tabloul clinic este neuniform, necaracteristic. 1/3 din cazurile cu PP-om fac parte din MEN tip I, deci au o simptomatologie intricată. Cele mai frecvente manifestări clinice întîlnite

Scanned with OKEN Scanner

sînt diareea cu sau fără steatoree, hipo- sau aclorhidria bazală, scăderea din greutate. Transformarea malignă asociază tabloul clinic al carcinomului extins local și la distanță. Tumoarea benignă nesecretantă este asimptomatică.

Morfopatologic se constată că 93% din celulele secretoare de PP sînt localizate în pancreas cu repartiție extinsă: în țesutul insular, în parenchimul exocrin și între celulele ductale. În zona insulară sînt repartizate îndeosebi la periferie. Domină la capul pancreasului, explicînd localizarea tumorii cu predilecție în această zonă.

Tumoarea secretoare de PP, asemenea tuturor tumorilor endocrine pancreatice, poate fi inclusă în unul din cele trei sisteme: MEN tip I, în grupul tumorilor endocrine pancreatice mixte, respectiv multisecretoare hormonale în care PP poate fi peptida principală sau secundară sau în hiperplazia difuză hipersecretoare cu sau fără alte tumori endocrine pancreatice.

Rolul biologic al PP nu este încă suficient documentat. Efectele biologice mai importante sînt: inhibiția contracției vezicii biliare și secreției enzimelor pancreatice. Parțial secreția PP este inactivă.

Elementele clinice nu orientează diagnosticul. Transformarea malignă, frecvent înregistrată, imprimă tabloului clinic caracteristica cancerului pancreatic. Explorările de laborator includ testele imagistice, determinarea imunoreactivității plasmatice a PP și a diferiților hormoni. Nivelul bazal al PP plasmatic în PP-om este peste 1000 pg/ml și poate ajunge de ordinul zecilor de mii.

Se impune diferențierea de valorile crescute decelate la persoane sănătoase, problemă deosebit de dificilă. Schwartz (1978) sugerează că administrarea atropinei scade concentrația de PP la persoanele sănătoase, dar nu o modifică în tumori. Trebuie diferențiată de alte boli care pot evolua cu augmentarea plasmatică a PP: stările de stres, pancreatita cronică, ciroza hepatică, insuficiența renală, boli inflamatorii cronice. Se mai impune diferențierea din grupul tumorilor endocrine pancreatice multisecretante prin tehnici radioimunologice.

Evoluția depinde de malignizarea tumorii. Potențialul malign nu este cunoscut. Dintre cazurile comunicate pînă în prezent 42% au avut metastaze în momentul stabilirii diagnosticului.

Complicațiile și prognosticul sînt ale cancerului pancreatic în general (datele din literatură sînt vagi).

Tratamentul de bază este cura radicală. Intraoperator se explorează pancreasul în totalitate. În tumorile maligne se asociază postoperator sau în formele inoperabile streptozotocina și analogi ai somatostatinei (Vinik și colab., 1987).

II.7. ALTE TUMORI ENDOCRINE PANCREATICE

II.7.1. TUMOAREA CARCINOIDĂ

Localizarea primară pancreatică a tumorii carcinoide este rară, fiind comunicate puține cazuri pînă în prezent (Gordon și colab., 1970). Sînt divergențe de opinii privind originea sindromului carcinoid: manifestare paraneoplazică a adenocarcinomului pancreatic sau tumoarea carcinoidă insulară. Originea insulară este argumentată de aspectul histologic.

Tabloul clinic este atipic, prin secreția crescută de 5-hidroxitriptofan și serotonină, dar și datorită interferenței cu acțiunea altor peptide secretate în exces: gastrină, insulină, calcitonină, chinine, histamina, prostaglandine, catecolamine, glucagon, ACTH, VIP. S-a descris vasodilatație cu carac-

ter de flush, hipotensiunea arterială, edem periorbitar, hipersalivație, lăcrimare, sindrom diareic cronic, manifestări cardiovasculare, episoade cu dispnee paroxistică, dureri abdominale.

Originea tumorii este în celulele cromafine.

Diagnosticul este precizat de creșterea acidului 5-hidroxiindolacetic (5 HIIA) în urină. Potențialul malign este foarte crescut.

Alte tumori insulare comunicate și descrise sînt rare, dintre care citățm: tumoarea secretantă de ACTH (Sayle și colab., 1968), hormon melanostimulant (Hallwright, 1964), neurotensină (Blakburn și colab., 1981), hormon de creștere (Guillemain și colab., 1982), hormon paratiroid — like (Arps și colab., 1986), calcitonină (Ooi și colab., 1986). Lista rămîne deschisă, continuă să se identifice variate combinații de polipeptide secretate. Deși există o mixtură de celule secretante predomină secreția unei singure linii celulare (Vinik și colab., 1987).

II.8. TUMORI ENDOCRINE MULTIPLE (MEN) tip I

În ultimii 20 de ani sînt comunicate numeroase observații clinice de tumori endocrine multiple, secretante de polipeptide active sau inactive ce induc variate manifestări clinice grupate în sindroame complexe. După asocierea tumorilor se divid în două grupuri tipul I sau sindromul Wermer ce cuprinde leziuni ale pancreasului, paratiroidei, hipofizei, corticosuprarenalei si tiroidei și tipul II sau sindromul Sipple care include medulosuprarenala, paratiroida și tiroida. Sindroamele sînt ereditare și au transmitere autosomal dominantă. 5% din copii, a căror părinți sînt bolnavi, fac boala, dar cu expresie și penetranță variabile.

Tumorile pancreasului sînt incluse în MEN tip I. Una dintre cele mai mari statistici (Balla și colab., 1964), realizată pe 85 de cazuri de MEN tip I, constată că paratiroida este atinsă în 85% din cazuri, pancreasul în 81%, hipofiza în 65%, corticosuprarenala în 38%, iar glanda tiroidă în 19%. La aceștia se asociază rar tumoarea carcinoidă.

Tabloul clinic este variat, cuprinde manifestări identice hiperfuncțiilor glandulare multiple, dar fără consecințe secundare pluriglandulare, ceea ce o diferențiază de endocrinopatiile hiperfuncționale care evoluează ca boli autonome și nu sînt ereditare (Wermer, 1974).

Suferința paratiroidiană cuprinde: hipercalcemie, chiste osoase, nefrolitiază, insuficiență renală, fiind identică cu hiperparatiroidismul primar.

Tumoarea hipofizară — de cele mai multe ori adenomcromofobă nefuncțională, se însoțește de hipopituitarism și, uneori, de cecitate prin compresia nervului optic. Foarte rar secretă somatotrop sau ACTH, responsabile de acromegalie și sindromul Cushing; hiperprolactinemia, prezentă aproape întotdeauna, este asimptomatică la bărbați și copii (Frantz, 1979).

Pancreasul este sediul unei variate game de tumori. 25% din gastrinoame și 4% din insulinoame fac parte din sistemul MEN tip I. S-au mai identificat tumori secretante de glucagon, ACTH, serotonină, neurotensină, somatostatină, PP, calcitonină. Mult mai rar s-a înregistrat VIP-omul. Localizarea este, de obicei, multicentrică și de cele mai multe ori sînt multisecretante hormonale dar cu dominanța uneia.

Tratamentul presupune cura radicală chirurgicală. Pune însă probleme deosebit de dificile dată fiind localizarea multicentrică. Tumorile inoperabile beneficiază de antisecretorii sau blocante hormonale specifice. În formele maligne se asociază polichimioterapia cu streptozotocină și 5-fluorouracil.

Scanned with OKEN Scanner

III. TUMORI ALE ȚESUTULUI DE SUSȚINERE

Dintre puținele tumori benigne descrise pînă în prezent citățm: neurinom, histiocitom fibros, limfangiom, hemangioendoteliom, lipom (Cubilla și Fitzgerald, 1984).

Tumorile maligne ale stromei nu depășesc 0,6% din totalul tumorilor maligne ale pancreasului. Sînt descrise: leiomiosarcom, fibrosarcom, rabdomiosarcom, hemangiopericitom malign, histiocitom fibros malign, sarcom „osteogenic", liposarcom (Ackermann și colab. 1976; Klöppel, 1984).

IV. LIMFOM MALIGN

Se dezvoltă excepțional la nivelul pancreasului, fiind descrise doar cazuri izolate (histiocitic și plasmocitom) (Cubilla și Fitzgerald, 1984).

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ADLOFF, M., SCHLOEGEL, M. OLLIER, J. Cl., *Les sérites enzymatiques, complication évolutive d'une pancréatite chronique*, Sem. Hôp., 1987, 63, 3261—3268.
2. AMMANN, R. W., BUECHLER, H., MUENCH, R., FREIBURGHANS, W., SIEGENTHALER, W., *Differences in the natural history of idiopathic (non alcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis*, Pancreas, 1987, 2, 368—377.
3. AMMANN, R. W., MUENCH, R., OTTO, R., BUECHLER, H., FREISBURGHANS, A. U., SIEGENTHALER, W., *Evolution and regression of pancreatic calcification in chronic pancreatitis.*, Gastroenterology, 1988, 95, 1018—1028.
4. ANDERSON, M. C., STROUD, W. H., *Complications of chronic pancreatitis.* In Th. L. Dent (ed.), *Pancreatic Diseases. Diagnosis and Therapy*, Grune-Stratton, New-York, 1981, 297.
5. ANDERSEN, N. B., PEDERSEN, T. N., SCHEEL, J., WORNING, H., *Incidence of alcoholic chronic pancreatitis in Copenhagen*, Scand. J. Gestroenterol., 1982, 17, 247—252.
6. ARVANITAKIS, C., GREENBERGER, N. J., *Diagnosis of pancreatic disease by synthetic peptide. A new test of exocrine pancreatic function*, Lancet, 1976, 2, 663—666.
7. AUBRY, P., *Distribution géographique et pathogénie des pancréatites chroniques calcifiantes en zones tropicales. Resultats d'une enquete multicentrique en Afrique Noire francophone*, Gastroentérol. Clin. Biol., 1988, 12, 420—424.
8. AXON, A. R. T., CLASSEN, M., COTTON, P. B., et al., *Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions*, Gut, 1984, 25, 1107—1112.
9. BANK, S., MARKS, I. N., VINIK, A. I., *Clinical and hormonal aspects of pancreatic diabetes*, Am. J. Gastroenterol., 1975, 64, 13—22.
10. BANK, S., *Chronic pancreatitis: clinical features and medical management*, Am. J. Gastroenterol., 1986, 81, 153—167.
11. BANK, S., *Alcoholic and non alcoholic chronic pancreatitis — differences in natural history* — Editorial. Pancreas, 1987, 2, 365—367.
12. BECKER, V., *Carcinoma of the pancreas and chronic pancreatitis — a possible relationship*, Acta Hepato-gastroenterol, 1978, 25, 257.
13. BERNADES, P., BELGHITI, J., ATHOUEL, M. et al., *Histoire naturelle de la pancréatite chronique. Étude de 120 cas*, Gastroénterol. Clin. Biol., 1983, 7, 8—13.
14. BOVO, P., MIRAKIAN, R., MERIGO, F. et. al., *HLA molecule expression on chronic pancreatitis specimens: is there a role for autoimmunity?* Pancreas, 1987, 2, 350—356.
15. BOYD, E. J. S., WORMSLEY, K. G., *Laboratory tests in the diagnosis of the chronic pancreatic diseases*, Part 2. *Tests of pancreatic secretion*, Int. J. Pancreatol., 1987, 2, 211—221.
16. BOYD, E. J. S., RINDERKNECHT, H., WORMSLEY, K. G., *Laboratory tests in the diagnosis of the chronic pancreatic diseases*, Part 4. *Tests involving measurements of pancreatic enzymes in body fluids*, Int. J. Pancreatol., 1988, 3, 1—16.
17. BRADLEY, E. L. III, *Complications of chronic pancreatitis*, Surg. Clin. North America, 1989, 69, 481—497.

Scanned with OKEN Scanner

18. BRAGANZA, M., CRITCHLEY, M., HOWAT, H. T. et al., *An evaluation of ^{75}Se-selenomethionine scanning as a test of pancreatic function compared with secretin-pancreozymin test*, Gut, 1973, 14, 383—389.
19. BROWN, N. N., DEWAR, N. F., WALLACE, P., *International spread beverage taxation and control policies*, 5 th ed., Buwer, Ottawa, 1983.
20. BULIGESCU, L., *Pancreasul exocrin*, Ed. Medicală, București, 1971.
21. BULIGESCU, L., JOVIN, I., NEGREA, F., et al., *Confrontations entre le test à la secretine et la scintigramme du pancréas dans les diagnostic des pancréatites chroniques*, J. Méd. Montpellier, 1973, 8, 175—178.
22. BULIGESCU, L., *Tratamentul pancreatitelor cronice*, Med. Int. 1975, XXVII, 183—188.
23. BULIGESCU, L., CIONTEA, M., *Contribuții la etiologia și diagnosticul pancreatitei cronice*, Med. Int., 1977, XXIX, 537—541.
24. BULIGESCU, L., RIBET, A., *Bolile ficatului, căilor biliare și pancreasului*, Vol. II, Ed. Medicală, București, 1981, p. 1289.
25. CAMERON, J. L., MEHIGAN, D. G., BROE, P. J., ZUIDEMA, G. D., *Distal pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis*, Ann. Surg., 1981, 193, 312—317.
26. CAVALLINI, G., PIUBELLO, W., BROCCO, G. et al., *Serum PABA and fluorescein in the course of Bz-Ty-PABA and Pancreolauryl test as an index of exocrine pancreatic insufficiency*, Dig. Dis. Sci., 1985, 30, 655—663.
27. CHEY, W. Y., *Hormonal control of pancreatic exocrine secretion*. in W.L.W. Go et al. (eds.), *The exocrine pancreas: Biology, pathobiology and diseases*, Raven Press, New York, 1986, 301.
28. CHIRA, C., MANESCU, M., JIANU, E., *Aspecte actuale ale pancreatitei acute după CPRE*, U.S.S.M., nov. 1980.
29. COHEN, M. M., SWITZER, P. J., COOPERBERG, P. L., *Sensitivy of ultrasonography in the diagnosis of pancreatic cancer*, C.M.A.J., 1979, 120, 435—455.
30. COMFORT, M. W., GAMBILL, E. E., BAGGENSTOSS, A. H., *Chronic relapsing pancreatitis, an analysis of twenty-nine cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract*, Gastroenterology, 1946, 6, 239—285; 376—408.
31. COMI, R. J., GORDEN, Ph., DOPPMAN, J. L., NORTON, J. A., *Insulinoma*. In V.L.W.Go et al. (eds.), *The exocrine pancreas biology, pathobiology and diseases*, Raven Press New York, 1986, 745.
32. COOPERMAN, M., ELISON, E. C., CAREY, I. C., *Pancreatic pseudocysts*. In Th. C. Dent (ed.), *Pancreatic disease. Diagnostic and therapy*, Grune-Stratton, New-York, 1981, 247.
33. COPENHAGEN PANCREATITIS STUDY GROUP; Copenhagen pancreatitis study. An Interim report from a prospective epidemiological multicenter study, Scand. J. Gastroenterol., 1981, 16, 305—312.
34. COTTON, B. B., *Congenital anomaly of pancreas divisum as a cause of obstructive pain and pancreatitis*, Gut, 1980, 21, 105—114.
35. CREUTZFELDT, W., ARNOLD, R., CREUTZFELDT, C., TRACK, N. S., *Pathomorphologic, biochemical and diagnostic aspects of gastrinomas* (Zollinger-Ellison syndrome), Hum. Pathol., 1975, 6, 47—76.
36. CUBILLA, A. L., FITZGERALD, P. J., *Tumors of the exocrine pancreas*. In *Atlas of tumor pathology*, sec. series, fasc. 19, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1984.
37. CZERNICHOW, P., LEREBOURS, E., HECKETSWEILER, P., COLIN, R., *Épidemiologie témporo-spatiale du cancer du pancrease. Étude de mortalité internationale et française*, Gastroentérol. Clin. Biol., 1985, 9, 767—775.
38. DEBRAY, CH., HARDOUIN, J. P., LEYMARIOS, J. et al., *Pancréatite subaïgue et chronique, ascite massive et cytostéa-*

V.L.W. Go et al. (eds.), *The exocrine pancreas: biology, pathobiology and diseases*, Raven Press, New York, 1986, 621.

61. GRAHAM, D. Y., *Enzyme replacement therapy of exocrine pancreatic insufficiency in man*, N. Engl. J. Med., 1977, 296, 1314—1317.
62. GREENBERGER, N. J., *Gastrointestinal disorders. A pathophysiologic approach*, Third ed. Year Book Med. Publ. Inc., Chicago, 1986, 239.
63. GRIEVEL, D. C., *Adenocarcinoma of the pancreas (a review of 100 cases)*, J. R. Coll. Surg., 1973, 18, 221.
64. GRIGORESCU, M., BADEA, R., COTUL, S. ș.a., *Diagnostic value of functional tests and ultrasonographic changes in chronic pancreatitis.* VII-th Symp.: „The use of radioisotopes in gastroenterology", Cluj-Napoca, oct., 1984, vol. rez., 65.
65. GRIGORESCU, M., BADEA, R., BADEA, GH. ș.a., *Confruntări morfofuncționale în pancreatita cronică.* Simp. „Imagistică medicală", Cluj-Napoca, 1986, vol. rez., 32.
66. GRIGORESCU, M., BADEA, R., BADEA, GH. ș.a., *Valoarea diagnostică a modificărilor ultrasonografice și a testelor funcționale în pancreatita cronică.* Al V-lea Cong. Naț. Gastroenterol., Buc., 1986, vol. rez., 369.
67. GRIGORESCU, M., SUCIU, A., GEOROCEANU, A. ș.a., *La fonction éxocrine dans la pancréatite chronique.* XVII-è jours Méd. Balkaniques, Cluj-Napoca, 1987.
68. GRIGORESCU, M., SUCIU, A., GEOROCEANU, A. ș.a., *Diagnosticul și corecția insuficienței exocrine pancreatice.* Simp. „Prevenirea și combaterea bolilor cronice", Cluj-Napoca, 1987, vol. rez.
69. GRIGORESCU, M., COTUL, S., TĂMAȘ, Șt., *Scintigrafia secvențială pancreatică.* În S. Cotul (ed.), *Scintigrafia secvențială în gastroenterologie*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1988, 118.
70. GRIGORESCU, M., RADU, D., SZABO, P., ș.a., *Modificări funcționale și imunologice în cancerul pancreatic.* Simp. „Modalități de optimizare a diagnosticului în oncologia digestivă", Cluj-Napoca, 1987, vol. rez., 27.
71. GRIGORESCU, M., BADEA, G., BADEA, R., *Modificări ecografice în pancreatita cronică.* A III-a „Consfătuire de explorare imagistică în gastroenterologie", București, 1988.
72. GRIGORESCU, M., COTUL, S., TĂMAȘ, ȘT., *Aspecte morfo-funcționale radioizotopice în pancreatita cronică.* A III-a „Consf. de explorare imagistică în gastroenterologie", București, 1988.
73. GRIGORESCU, M., SUCIU, A., GEOROCEANU, A., et al, *The diagnostic value of functional tests in chronic pancreatitis.* XII Int. Congr. Gastroenterol., Roma, 1988, vol. rez. 127.
74. GRIGORESCU, M., DUMITRAȘCU, D., SUCIU, A., GEOROCEANU, A., ș.a., *Insuficiența pancreatică exocrină*, Med. Int, 1988, XL, 459—468.
75. GRIGORESCU, M., *Insuficiența exocrină pancreatică funcțională.* În Dumitrașcu D. (sub. red.), *Patologia funcțională digestivă*, Ed. Medicală, București, (sub tipar).
76. GROSS, J. B., GAMBILL, E. E., ULRICH, J. A., *Hereditary pancreatitis: description of fifth kindred and summary of clinical features*, Amer. J. Med., 1962, 33, 358—364.
77. GULLO, L., COSTA, P. L., LABÓ, C., *Chronic pancreatitis in Italy, etiological, clinical and histological observations based on 253 cases*, Rend. Gastroenterol., 1977, 9, 97.
78. GYR, K. E., SINGER, M. V., SARLES, H. (eds.), *Pancreatitis: Concepts and classification*, Elsevier, Amsterdam, 1984, 23—25.
79. HEIJ, H. A., OBERTOP, H., SCHMITZ, P. I., et al., *Evaluation of the secretin-cholecystokinin test for chronic pancreatitis by discriminant analysis*, Scand. J. Gastroenterol., 1986, 21, 35—40.
80. HEIJ, H. A., OBERTOP, H., van BLANKENSTEIN, M., et al., *Relationship between functional and histological chan-*